

Diplomarbeit

**„Post-stroke Depression“ – biopsychosoziale
Zusammenhänge**

eingereicht von

Sebastian Bauer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische
Medizin**

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv. -Doz. Mag. Dr. med. univ. Andreas Baranyi,

Univ.-Prof. Dr.med. Dr.scient.med. MSc Hans-Bernd Rothenhäusler

Graz, am 14.03.2020

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 14.03.2020

Sebastian Bauer eh.

DANKSAGUNG

An erster Stelle bedanke ich mich ganz herzlich bei Assoz. Prof. Priv. -Doz. Mag. Dr. med. univ. Andreas Baranyi, der mir diese Diplomarbeit ermöglicht hat und mir bei Fragen jederzeit mit kompetentem Rat zur Seite stand. Zusätzlich bedanke ich mich für seine gewissenhafte und freundliche Betreuung.

Danke auch an all jene, die mich nicht nur auf dem Weg zum Medizinstudium begleitet haben, sondern mich auch währenddessen immer tatkräftig unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt meiner Familie. Vor allem meinen Eltern, die mir diesen Traum nicht nur ermöglicht haben, sondern mir auch während meiner Studienzeit immer wieder Kraft gegeben haben und mich bedingungslos unterstützt haben.

Zum Abschluss danke ich meinem Lieblingsmenschen, meiner Freundin Manuela, die stets ein offenes Ohr für mich hat und mir zu jeder Zeit eine große Stütze ist. Danke, dass du mir in stressreichen Zeiten immer wieder den Rücken stärkst.

ZUSAMMENFASSUNG

Schlaganfälle und Depressionen sind beides Erkrankungen, die in der Bevölkerung hohe Prävalenzraten aufweisen. Die Post-stroke Depression beschreibt ein psychiatrisches Krankheitsbild, an dem ungefähr ein Drittel der Schlaganfallpatienten/-innen erkrankt. Die Ätiologie weist eine enorme Komplexität auf, was sich aus der Vielzahl an Studien zu den unterschiedlichsten Risikofaktoren und den dazu kontroversen Ergebnissen und Meinungen ableiten lässt.

Zwei große Standpunkte sind bezüglich Ätiologie der Post-stroke Depression auswendig zu machen. Einerseits jener Standpunkt, der eine *biologische* Genese bevorzugt. Die spezifische Lokalisation des cerebralen Geschehens und die dadurch veränderten bzw. geschädigten anatomischen und funktionellen Bahnen des Gehirns werden häufig mit Post-stroke Depressionen assoziiert. Andererseits gibt es den *psychosozialen* Standpunkt, der die psychosozialen Risikofaktoren untermalt und der sich hauptsächlich dem beeinträchtigten Sozialleben und der Verminderung der Lebensqualität aufgrund des Schlaganfalls widmet.

Schlaganfälle der linken Hemisphäre und im Bereich des Frontallappens scheinen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Post-stroke Depression mit sich zu bringen. Aufgrund der cerebralen Ischämie kann es zudem zu irreversiblen Schädigungen des Gehirns kommen, was sich u.a. in Dysfunktionen der cerebralen Neurotransmittersysteme, in Störungen der hormonellen Achsen (v.a. der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse), in komplexen inflammatorischen Mechanismen, oder z.B. in der Abnahme verschiedenster Wachstumsfaktoren (v.a. BDNF) äußern kann.

Zu diesen komplexen biologischen Mechanismen kommen in weiterer Folge psychosoziale Aspekte hinzu. Der Schlaganfall stellt meist ein abruptes, katastrophales Ereignis für die Betroffenen dar und kann die Lebensqualität und das Selbstwertgefühl der Betroffenen auf einen Schlag drastisch herabsetzen und in weiterer Folge zu einer chronischen Rehabilitationsphase führen. Dies kann sich z.B. in sozialer Isolation, Arbeitsunfähigkeit, Hoffnungslosigkeit und Frustration äußern und kann somit ebenso in eine Post-stroke Depression münden.

Zusammenfassend kann kein spezieller Faktor für die Entwicklung einer Post-stroke Depression allein verantwortlich gemacht werden, sondern es handelt sich wohl um ein komplexes, biopsychosoziales Zusammenspiel mehrerer Umstände.

ABSTRACT

Nowadays, strokes and depressions are very common diseases with high prevalence rates. Therefore, the post-stroke depression is an important psychiatric disorder, because approximately one-third of the stroke patients suffer from this complication. There are a lot of different and controversial opinions concerning the etiology of the post-stroke depression. Not only because a lot of risk factors exist but also because a large amount of studies concerning this topic were conducted.

Two major positions can be discussed regarding the etiology of post-stroke depression. On the one hand there are studies, which focus on a biological genesis and on the other hand there are studies, that deal with the psychosocial point of view. The biological position concerns topics like cerebral disorders after stroke and the resulting damage of the affected anatomical regions and the involved functionality of different pathways of the brain. These effects are often associated with post-stroke depression. Then again, the psychosocial view is predominantly concerned with the psychosocial risk factors, for example the negative impact on the social life and a decrease in quality of life after a cerebral stroke.

Strokes affecting the left hemisphere and the frontal lobe tend to result in an elevated risk that a post-stroke depression occurs. Furthermore, the cerebral ischemia may lead to irreversible damage of complex brain structures, which might lead to dysfunctional neurotransmission, endocrine disruption (especially the hypothalamic-pituitary-adrenal axis), complex inflammatory mechanism or in the decrease of different growth factors (e.g. BDNF). The mentioned biological aspects are compounded by psychosocial issues. The cerebral stroke mostly appears as a sudden, catastrophic event and therefore affects the quality of life and the self-esteem of the affected person. Additionally, this can lead to chronic rehabilitation. Social isolation, inability to work, hopelessness and frustration can be further results of this condition.

All in all, there is no specific factor that seems to be responsible for developing the post-stroke depression, but it is rather seen as a complex interaction of biopsychosocial factors that lead into post-stroke depression.

INHALTSVERZEICHNIS

DANKSAGUNG.....	III
ZUSAMMENFASSUNG.....	IV
ABSTRACT	VI
INHALTSVERZEICHNIS	VII
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN.....	IX
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XII
TABELLENVERZEICHNIS.....	XIII
1 EINLEITUNG	1
1.1 Warum ist diese Fragestellung relevant?	1
1.2 Der Schlaganfall	2
1.3 Die Depression	2
1.4 Definition „ <i>Post-stroke Depression</i> “	3
1.5 Material und Methoden.....	3
2 ALLGEMEINER TEIL	4
2.1 Grundlagen der <i>Post-stroke Depression</i>	4
2.1.1 Allgemeines zur <i>Post-stroke Depression</i>	4
2.1.2 Schwierigkeiten bzgl. der Klassifikation der <i>Post-stroke Depression</i>	5
2.1.3 Inzidenz und Prävalenz der <i>Post-stroke Depression</i>	6
2.1.4 Risikofaktoren bzgl. <i>Post-stroke Depressionen</i>	8
2.1.5 Anzeichen und Symptomatologie der <i>Post-stroke Depression</i>	11
2.1.6 Diagnostische Problematik	13
2.1.7 Differentialdiagnostik	16
2.1.8 Komplikationen rund um die <i>Post-stroke Depression</i>	19
2.1.9 Besonderheiten bei aphasischen Patienten/-innen.....	20
2.1.10 Therapeutische Besonderheiten der <i>Post-stroke Therapie</i>	22
2.1.11 Prävention einer <i>Post-stroke Depression</i>	24
3 SPEZIELLER TEIL	26
3.1 Biologische Mechanismen der <i>Post-stroke Depression</i>	26
3.1.1 Einfluss der Schlaganfall-Lokalisation	26
3.1.2 Neuroplastizität und „ <i>brain-derived-neurotrophic-factor</i> “ (BDNF)	29
3.1.3 Veränderung neuronaler Schaltkreise nach Schlaganfällen.....	33
3.1.4 Monoaminerge Dysregulation infolge cerebraler Ischämien	34
3.1.5 Inflammatorische Mechanismen im ZNS nach Schlaganfällen.....	36

3.1.6	<i>Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse</i> ..	39
3.1.7	<i>Zusammenhang zwischen Vitamin D und Post-stroke Depressionen</i>	41
3.1.8	<i>Genetische Aspekte bzgl. Post-stroke Depressionen</i>	43
3.1.9	<i>Hypothese der mitochondrialen ZNS-Dysfunktion</i>	46
3.2	Psychosoziale Mechanismen der Post-stroke Depression	47
3.2.1	<i>Einfluss verminderter Lebensqualität auf Post-stroke Depressionen</i>	47
3.2.2	<i>Soziale Aspekte und Re-Integration in die Gesellschaft</i>	49
3.2.3	<i>Chronische Phase nach Schlaganfällen und Langzeitüberlebende</i>	50
3.2.4	<i>Einfluss des Geschlechts auf die Post-stroke Depression</i>	51
3.2.5	<i>„Jüngere“ vs. „Ältere“ Schlaganfallbetroffene im Vergleich</i>	54
	DISKUSSION	55
	LITERATURVERZEICHNIS	57

GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN

Allgemeine Abkürzungen:

Aug.	August
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
d.h.	das heißt
etc.	et cetera
li.	links
neg.	negativ
Pat.	Patient/-in
pos.	positiv
sign.	signifikant
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

Fachspezifische Abkürzungen:

5-HIAA	5-Hydroxyindolylessigsäure
5-HT	Serotonin
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACTH	Adrenocorticotropin
AD	Antidepressiva
ADL	Activities of Daily Living
ADRS	Aphasic Depression Rating Scale
AK	Antikoagulation

AN	affektives Netzwerk
ApoE	Apolipoprotein-E
ATP	Adenosintriphosphat
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BDNF	brain derived neurotrophic factor
BI	Barthel-Index
CB-Rez.	Cannabinoid-Rezeptoren
CCN	kognitives Kontrollnetzwerk
CES-D	Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DA	Dopamin
DAMP's	Damage-associated molecular pattern
DMN	Default Mode Network
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FGF-2	Fibroblast Growth Factor-2
FRBI	Frührehabilitation Barthel-Index
GDNF	glial cell-derived neurotrophic factor
GDS	Geriatric Depression Scale
Glu	Glutamat
GR	Glucocorticoidrezeptoren
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAMD	Hamilton Rating Scale for Depression
HPA	Hypothalamic-pituitary-axis
HRQoL	Health-Related Quality of Life
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

IL	Interleukin
KHK	koronare Herzkrankheit
LCSPT	limbic-cortical-striatal-pallidal-thalamic
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
Mb.	Morbus
MDD	major depressive disorder
MMSE	Minimal Mental State Examination
MRT	Magnetresonanztomographie
NA	Noradrenalin
NO	Stickstoffmonoxid
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
PSEI	Post-stroke emotional incontinence
PSD	Post-stroke Depression
PSDD	Post-stroke depression-disorder
PSDS	Post-stroke depression-symptoms
ReHo	regionale Homogenität
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
rs-fMRI	resting state-functioning magnetic resonance imaging
SAB	Subarachnoidalblutung
SCL-90	Symptom Checklist-90
SERT	Serotonintransporter
SSRIs	selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
TIA	transitorisch ischämischer Insult
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TrkB	Tropomyosin receptor kinase B
VMH	ventraler medialer Hypothalamus
ZNS	Zentralnervensystem

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1:	6
Zusammenhang zwischen den unterschiedlich schwer ausgeprägten Symptomen und dem Fortschreiten der Post-stroke Depression	
Abbildung 2:	21
Beispiel für eine visuelle Analog-Skala. Die subjektive Empfindung der Patienten/-innen kann ohne sprachliche Kommunikation erfasst werden	
Abbildung 3:	38
Pathophysiologisches Erklärungsmodell bezüglich "neuroinflammatorischer Mechanismen" nach Schlaganfällen, bezogen auf die Entwicklung depressiver Symptome	
Abbildung 4:	46
Mögliche Kettenreaktion nach cerebraler Ischämie. Mitochondriale Dysfunktion als zentrales Element für die Entstehung einer Post-stroke Depression betrachtet	

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Ausgewählte Meta-Analysen und Studien zum Vergleich der Prävalenz von Post-stroke Depressionen	7
Tabelle 2: Familiäre Vorbelastung als Risikofaktor für die Entwicklung depressiver Störungen nach Schlaganfällen.....	9
Tabelle 3: DSM-V Kriterien für eine „major-depression“	11
Tabelle 4: DSM-V Kriterien für eine "dysthyme Störung".....	12
Tabelle 5: Auflistung einiger Möglichkeiten zur Diagnose einer Post-stroke Depression	15
Tabelle 6: Somatische und pharmakogene Ursachen für Depressionen.....	17
Tabelle 7: Neuropsychiatrische Differentialdiagnosen zur Post-stroke Depression	18
Tabelle 8: Ausgewählte Behandlungsmethoden bzgl. Post-stroke Depression ...	23
Tabelle 9: Ausgewählte Studien, die den Zusammenhang zwischen Schlaganfall-Lokalisation und Post-stroke Depression untersuchten.....	27
Tabelle 10: Ausgewählte Studienergebnisse bezüglich Auswirkungen des Val66Met-Polymorphismus auf den BDNF Serum-Spiegel	31
Tabelle 11: Häufige Symptome, die ein Jahr nach einem Schlaganfall die Lebensqualität negativ beeinflussen	48
Tabelle 12: Post-stroke Depressionen: Frauen weisen eine signifikant höhere Erkrankungsrate auf als Männer, tabellarischer Vergleich	52
Tabelle 13: Geschlechtsunterschiede bezüglich der Häufigkeit von Post-stroke Depressionen	53

1 EINLEITUNG

Die Fragestellung dieser Diplomarbeit lautet: Welche biopsychosozialen Zusammenhänge bestehen zwischen Schlaganfällen und darauf folgenden Depressionen?

1.1 Warum ist diese Fragestellung relevant?

Herz-Kreislauf-Erkrankungen und cerebrovaskuläre Erkrankungen, zu denen die ischämischen und hämorrhagischen Prozesse des Gehirns gerechnet werden, sind im Jahr 2018 von der Statistik Austria mit 38,9% als führende Todesursache in Österreich benannt worden. Auf Platz zwei folgen mit 24,5% die malignen Erkrankungen. (1) Außerdem stellt der Schlaganfall bei Überlebenden die Hauptursache für bleibende Behinderungen dar. (2)

Nach einem Schlaganfall-Ereignis kommt es häufig zu psychiatrischen Folgeerkrankungen wie z.B. zu Depressionen und Angstzuständen, die auch die Rehabilitation überlebender Patienten/-innen beeinträchtigen können. Über die beteiligten neurologischen Korrelate ist jedoch wenig bekannt. Jüngste Studien deuten darauf hin, dass die biologischen Mechanismen, die für eine depressive Erkrankung nach einem Schlaganfall verantwortlich sind, im ZNS liegen. Hierbei dürften hauptsächlich die durch den Schlaganfall betroffenen neuronalen Schaltkreise beteiligt sind. Für die Forschung öffnen sich diesbezüglich neue Erkenntnisse. (3)

Ungefähr ein Drittel der Überlebenden von Schlaganfällen ist von einer Post-stroke Depression (PSD) betroffen, was diese psychiatrische Erkrankung zu einem ernsthaften Gesundheitsproblem macht. Die Post-stroke Depression hat einen wichtigen Einfluss auf den Verlauf, die Genesung und die Prognose eines Schlaganfalls. Die Pathogenese ist sehr komplex und beinhaltet Faktoren wie biologische und psychosoziale Mechanismen. (4)

Eine aktuelle Studie zeigt, dass es gemeinsame genetische Pfade zur Komorbidität von einer „*major depressive disorder*“ (MDD) und Schlaganfällen zu geben scheint. Durch die Bewertung von gemeinsamen genetischen Variationen können möglicherweise Einblicke in die molekularen Mechanismen, die das Fortschreiten

depressiver Erkrankungen nach Schlaganfällen begünstigen, gewährleistet werden. Die hohe Komorbidität ist ein zentrales Gesundheitsproblem, das der Forschung, vor allem unter Anwendung des biopsychosozialen Modells, viele Ansatzmöglichkeiten bereitstellt. (5)

1.2 Der Schlaganfall

Der Anteil ischämischer Schlaganfälle liegt in etwa bei 80-85%, während jener der hämorrhagischen Schlaganfälle etwa 15-20% beträgt. (6) Eine höhere Inzidenz hämorrhagischer Schlaganfälle wird in Staaten mit niedrigem und mittlerem Einkommen beobachtet. (7)

Risikofaktoren für einen Schlaganfall sind u.a. ein erhöhtes Lebensalter, Herzkrankheiten (z.B. Vorhofflimmern), Atherosklerose (Mikro- und Makroangiopathien), Diabetes mellitus und Nikotinabusus – welcher das Risiko für ischämische Hirninfarkte um das Dreifache erhöht. Der größte Risikofaktor ist jedoch die arterielle Hypertonie. (6)

Unter Einbezug des Frührehabilitation Barthel-Index (FRBI) wurden Faktoren für eine ungünstige Prognose nach einem Schlaganfall ermittelt. *„Die Prädiktoren am Ende der Behandlung waren höheres Alter, weibliches Geschlecht, Vorhofflimmern, Langzeitpflege vor Schlaganfall, neuropsychologische Defizite, epileptische Anfälle, Delir oder Psychosen“.* (Seidel et. al.; 2016: S. 541) (8)

1.3 Die Depression

Im Jahr 2019 veröffentlichte das Bundesministerium folgendes zur Depression: *„Innerhalb des Spektrums psychischer Erkrankungen nehmen Depressionen einen zunehmend hohen Stellenwert ein. Sie gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Weltweit leiden nach aktuellen Schätzungen rund 322 Millionen Menschen, das sind 4,4% der Bevölkerung, an Depressionserkrankungen.“* (Bundesministerium für AGS und Konsumentenschutz, 2019: S. 33) (9)

Die Ätiologie der Depression kann nicht eindeutig festgemacht werden. Ein biopsychosozialer Ansatzpunkt ist unabdingbar: *„Nur biopsychosoziale Modelle, die biologische, neurobiologische und psychosoziale Vulnerabilitäten und Stressoren*

berücksichtigen, ermöglichen es, die Ätiopathogenese der Depression zu beschreiben und zu ergründen.“ (Brakemeier et.al., 2008: S. 381) (10)

1.4 Definition „Post-stroke Depression“

Unterscheiden muss man die echte Post-stroke Depression, die bei etwa einem Drittel der Schlaganfallbetroffenen auftritt und eine behandlungsbedürftige Depression darstellt, von der nach einem Insultereignis natürlich vorkommenden Trauer und Niedergeschlagenheit. (11) Zwischen der Depression und dem Schlaganfall kann man einen bidirektionalen Zusammenhang herstellen, d.h. der Schlaganfall geht häufig mit einer Depression einher und diese hat dann wiederum eine negative Auswirkung auf den weiteren Heilungsprozess. Depressionen selbst begünstigen aber auch das Auftreten weiterer neurologischer Erkrankungen, wie zum Beispiel Schlaganfälle. (12)

Da nach einem Schlaganfall die Unterscheidung zwischen natürlicher Niedergeschlagenheit und einer behandlungsbedürftigen Depression oft schwerfällt oder misslingt, bleiben Patienten/-innen mit behandlungsbedürftigen Depressionen oft unbehandelt. (11)

1.5 Material und Methoden

Diese Arbeit beinhaltet eine Literaturrecherche zum Thema der Post-stroke Depression. Der Kern der Arbeit bezieht sich auf die Beleuchtung der biopsychosozialen Zusammenhänge zwischen Schlaganfällen und darauf folgenden Depressionen (Post-stroke Depressionen). Anhand des aktuellen Forschungsstandes werden sowohl die bereits gewonnenen Erkenntnisse als auch die noch nicht beantworteten Fragen zu diesem Thema dargestellt.

Als Quellen wurden hauptsächlich ausgewählte Fachliteratur und aktuelle Fachartikel aus PubMed verwendet. Zum Teil flossen auch einschlägige Fachbücher, andere Datenbanken wie Google Scholar und auch unterschiedliche gesundheitspolitische Berichte wie zum Beispiel jene aus der deutschen Gesundheitsinformation oder der Statistik Austria in die Recherche ein.

2 ALLGEMEINER TEIL

In diesem Kapitel folgt ein allgemeiner Überblick über die Erkrankung der Post-stroke Depression. Im nachfolgenden speziellen Teil werden dann die in der Literatur diskutierten pathophysiologischen Mechanismen anhand des biopsychosozialen Modells beschrieben.

2.1 Grundlagen der Post-stroke Depression

2.1.1 Allgemeines zur Post-stroke Depression

Als häufigste neuropsychiatrische Komplikation nach einem Schlaganfall können Depressionen die Rehabilitation beeinträchtigen und häufig auch das funktionelle Outcome verschlechtern. Zusätzlich kann neben dem hohen psychischen Leidensdruck durch die Depression auch das Selbstmordrisiko durch eine Post-stroke Depression erhöht sein. Unter dem Strich scheint die Post-stroke Depression einer komplexen, multifaktoriellen biopsychosozialen Genese zu unterliegen. Dies spiegelt sich in den unterschiedlichsten Studien und Meinungen bezüglich der Pathophysiologie wider. (13) Die aktuelle Version der „*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*“ (DSM-V) definiert die Post-stroke Depression als eine Störung der Stimmung, die durch ein vorausgegangenes Schlaganfallgeschehen ausgelöst wurde. (14) Der Grad der Zuverlässigkeit der verfügbaren Diagnostik-Tools und Probleme bei der Unterscheidung zwischen einer natürlichen Niedergeschlagenheit und einer Post-stroke Depression sind zu beachten. (11,13)

Es kursieren sehr viele Studien und Reviews bezüglich dieser Thematik in der Literatur. Die Post-stroke Depression ist in der psychiatrischen Forschung schon seit ca. 100 Jahren bekannt. Dennoch begannen die ersten kontrollierten systematischen Studien erst in den 1970er Jahren. Trotz dieser längeren Zeitspanne gibt es noch sehr viele offene Fragestellungen, vor allem in Bezug auf die Pathophysiologie. (15) Die gelegentliche diagnostische Problematik könnte, neben der Komplexität dieser Erkrankung selbst, unter anderem ein Punkt sein, warum es trotz der zahlreichen Forschungen auf diesem Gebiet noch viel Diskussionsbedarf gibt. Ein besseres Verständnis der Pathophysiologie und eine Optimierung der Diagnostik sind zwingend notwendig, um die Therapie in Zukunft noch gezielter einsetzen zu können.

2.1.2 Schwierigkeiten bzgl. der Klassifikation der Post-stroke Depression

In der aktuellen Version der ICD-10 Klassifikation ist das Krankheitsbild „*Post-stroke Depression*“ nicht eindeutig definiert. (16) Es gibt unterschiedliche ätiologische Modellvorstellungen dieser neuropsychiatrischen Erkrankung, einerseits der biologische (organische Genese) und andererseits der psychosoziale (reaktive Genese) Standpunkt. Depressive Symptome nach einem Schlaganfall werden häufig nach den DSM-Kriterien für Major-Depression eingeordnet (vgl. S.11). Geht man von einer organischen Genese aus, könnte man die depressiven Symptome nach einem Schlaganfall entsprechend ICD-10 unter **F06.3** „*organische affektive Störung*“ einordnen. Vertritt man jedoch den Standpunkt einer reaktiven Genese, würde man sie eher entsprechend ICD-10 unter **F43** „*Reaktion auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen*“ zuordnen. (17)

Einige depressive Schlaganfallüberlebende erfüllen die diagnostischen Kriterien einer Major-Depression nicht, sind aber trotzdem behandlungsbedürftig. Eine aktuelle chinesische Studie (Yue *et.al.*, 2017) weist auf die Häufigkeit einer abgeschwächten Form der MDD hin. Um diesen abgeschwächten Subtyp „*post-stroke depression-symptoms*“ (PSDS) besser beschreiben zu können, wurden drei neu eingeführte Kriterien herangezogen: verminderter Sprachantrieb, erhöhte Reizbarkeit und verlängerte Erholungsphasen. Dieser Subtyp ist also charakterisiert durch milde Symptome und erfüllt die Kriterien der MDD nicht, die Patienten/-innen berichten jedoch über emotionale Probleme. (18)

In *Abbildung 1* ist der Zusammenhang zwischen Schweregrad und dem Fortschreiten der Post-stroke Depression dargestellt. Das Bewusstsein unterschiedlicher Subtypen muss gestärkt werden, um nicht nur frühzeitig die Diagnose stellen zu können, sondern auch keine unbehandelten Fälle von Post-stroke Depressionen verantworten zu müssen. Es könnte somit vermieden werden, dass Patienten/-innen, die die Kriterien einer MDD nicht gänzlich erfüllen, übersehen werden. (18)

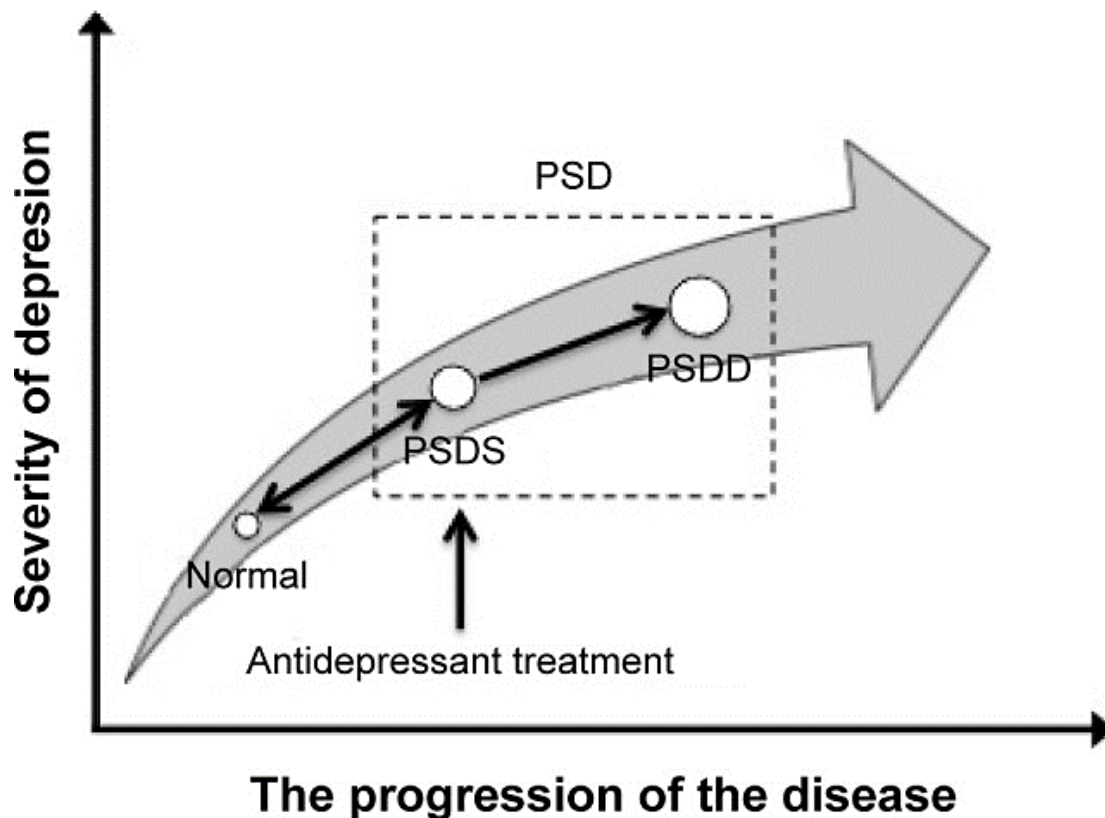


Abbildung 1: Zusammenhang zwischen den unterschiedlich schwer ausgeprägten Symptomen und dem Fortschreiten der Post-stroke Depression. PSDS: Post-stroke depression-symptoms (abgeschwächte Form), PSDD: Post-stroke depression-disorder. (mit freundlicher Genehmigung vom Originalverleger „Dove Medical Press“, eingeholt am 27.11.2019) (18)

2.1.3 Inzidenz und Prävalenz der Post-stroke Depression

Mit dem Ergebnis, dass bezüglich Post-stroke Depressionen dringender Forschungsbedarf besteht, wurde eine Übersicht, die die Prävalenz von Post-stroke Depressionen untersuchte, im Jahr 2005 von *Hackett et. al.* veröffentlicht. Die Prävalenz wurde in dieser Studie auf **33%** geschätzt. (19) Im Jahr 2014 wurde diese systematische Meta-Analyse aktualisiert. (20) In dieser neuen Veröffentlichung von *Hackett und Pickles* lagen Daten aus 61 Studien vor, an denen 25.488 Patienten/-innen teilnahmen (in Krankenhäusern und Rehabilitationszentren). Die Prävalenz von Depressionen variierte in den miteinbezogenen Studien, die Patienten/-innen erfassten, die nach einem Schlaganfall depressive Symptome zeigten. So ergab die aktualisierte Meta-Analyse eine Prävalenz von **31%**. Daraus folgt eine Differenz von lediglich **2%** (95% Konfidenzintervall) im Vergleich zur vorausgegangen Analyse im Jahr 2004. (19,20)

Eine Meta-Analyse von *Ayerbe et. al. (2013)* postulierte eine Post-stroke Depressions-Prävalenz von **29%** (21), während die Analyse von *Schöttke et. al. (2015)*, mit deutlich weniger untersuchten Probanden/-innen auf **31,1%** kam. In dieser Studie wurden 289 Schlaganfallpatienten/-innen mithilfe eines strukturierten klinischen Interviews, das auf dem DSM-IV beruhte, untersucht. (22)

Tabelle 1: Ausgewählte Meta-Analysen und Studien zum Vergleich der Prävalenz von Post-stroke Depressionen

Studie	Anzahl der Studien und Teilnehmer	Prävalenz	Anmerkung
<i>Hackett et. al., 2005;</i> (19) (Meta-Analyse)	51 Studien (zwischen 1977 und 2002)	33%	Bis zu fünf Jahre nach Insult, unterschiedliche Methoden bzgl. Stimmungsbeurteilung innerhalb der Studien
<i>Ayerbe et. al., 2013;</i> (21) (Meta-Analyse)	43 Studien (bis Aug. 2011) Probanden/-innen: 20.293	29%	Bis zu fünf Jahre nach Insult, Heterogenität der Studienergebnisse (Artefakt oder Untersch. in Population)
<i>Hackett und Pickles, 2014;</i> (20) (Meta-Analyse)	61 Studien (bis Mai 2013) Probanden/-innen: 25.488	31%	Mangelnde Validierung der diagnostischen Instrumente in einigen Studien
<i>Schöttke et. al., 2015;</i> (22)	Probanden/-innen: 289	31,1%	Diagnostische Kriterien nach DSM-IV
<i>Shi et. al., 2015;</i> (23)	Probanden/-innen: 757	29%	Ein-Jahres-Prävalenz, Betroffene mit minor-stroke
<i>Santos et. al., 2016;</i> (24) (Querschnittstudie)	Probanden/-innen: 90	27,7%	Nur Patienten/-innen ab einem Alter von 60 Jahren wurden eingeschlossen

Ausgewählte Analysen bezüglich Prävalenzen von Post-stroke Depressionen aus den letzten Jahren zeigen, dass die miteinbezogenen Studien oft nur eingeschränkt miteinander vergleichbar sind, sodass man die angegebenen Werte vorsichtig interpretieren muss. (Tabelle 1) Die Prävalenz pendelt jedoch in den meisten Studien bei etwa **30%**. Viele Meta-Analysen sind auch kritisch zu betrachten. Nicht selten werden Studien miteinbezogen, die nicht ausreichend validierte

diagnostische Instrumente verwendeten (z.B. willkürlich gesetzte Cut-off Punkte in Depressionsskalen, um die Post-stroke Depression zu definieren). Solche Skalen geben die Häufigkeit und Schwere von depressiven Symptomen an. Auch die Zeit nach dem Schlaganfall und die Schwere des Schlaganfalls blieben oft unberücksichtigt. (15)

Die in den letzten Jahren annähernd gleichbleibend hohen Prävalenzwerte zeigen, dass das Krankheitsbild der Post-stroke Depression eine sehr häufige Komplikation darstellt und häufig nicht ausreichend Beachtung erfährt. (15) Die Ergebnisse dieser Studien sind so zu interpretieren, dass evidenzbasierte klinische Strategien essenziell sind, um Depressionen nach einem Schlaganfall diagnostizieren und behandeln zu können.

2.1.4 Risikofaktoren bzgl. Post-stroke Depressionen

In diesem Abschnitt werden ausgewählte Faktoren beschrieben, die das Risiko einer Depressionsentwicklung nach einem Schlaganfall beeinflussen bzw. erhöhen können. Einige Risikofaktoren stellen eine enge Verknüpfung zu pathophysiologischen Modellvorstellungen dar.

Geschlechtsunterschiede sowie das Alter werden auch des Öfteren diskutiert. Diese Ergebnisse werden in *Kapitel 3.2.4 und 3.2.5* bewertet.

Studien hinsichtlich Risikofaktoren weisen immer wieder Inkonsistenzen auf. Unterschiedliche diagnostische Methoden oder inkonstante Studienpopulationen könnten die unterschiedlichen Ergebnisse erklären. Eine bessere Synchronisation von Studien wird gefordert. (25)

- Psychiatrische Vorerkrankungen

In sehr vielen Studien, die sich mit der Analyse von Risikofaktoren beschäftigen, stehen psychiatrische Vorerkrankungen ganz weit oben. Einen signifikanten Zusammenhang gibt es zwischen Prä-stroke Depressionen und Post-stroke Depressionen. Eine Depression vor einem Schlaganfall erhöht das Post-stroke Depressions-Risiko erheblich. (25) Eine prospektive Kohortenstudie von *Guiraud et al. (2016)* identifizierte eine depressive Vorgeschichte als Basisprädiktor für die Post-stroke Depression innerhalb von sechs Monaten nach einem ischämischen Schlaganfall. (26,27) Ein initial erhöhter *Geriatric Depression Score* (GDS-Score),

welcher zur Früherkennung einer möglichen Altersdepression dient, wird auch mit einem erhöhten Depressionsrisiko nach einem Schlaganfall assoziiert. (28)

Ein weiteres Beispiel ist die Persönlichkeitsstruktur des Neurotikers bzw. der Neurotikerin (Neurotizismus), welche ebenfalls eine starke Assoziation zur Post-stroke Depression aufweist. (29)

Die Erwartung, dass die psychiatrische Vorgeschichte einen maßgeblich negativen Effekt auf die psychische Gesundheit nach dem Schlaganfall ausübt, wird somit eindeutig bestätigt. (25)

- **Familienanamnese (genetische Faktoren)**

Familiäre Prädispositionen psychischer Erkrankungen erwiesen sich als Prädiktoren für die Entwicklung einer Post-stroke Depression in der akuten und subakuten Phase nach einem Schlaganfall (< 3 Monaten). Psychische Erkrankungen resultieren aus der Kombination von genetische Faktoren und Umweltfaktoren, wodurch die erbliche Komponente der Post-stroke Depression erklärt werden könnte. (29) Die Resilienz gegenüber biopsychosozialem Stress spielt im Zusammenhang mit Serotonintransporter-Polymorphismen (*SERT*) eine wichtige Rolle. Schlaganfallüberlebende mit solchen Genvariationen haben ein höheres Risiko, an einer Post-stroke Depression zu erkranken. (30) Ein erhöhter Methylierungsstatus des Wachstumsfaktors „*brain derived neurotrophic factor*“ (BDNF) wird auch als Risikofaktor betitelt. (31)

Das Forschungsfeld bezüglich genetischer Ursachen ist sehr breit und wird in dieser Arbeit im *Kapitel 3.1.8* genauer bewertet. In der nachfolgenden *Tabelle 2* ist der Einfluss der Familienanamnese eindeutig erkennbar.

Tabelle 2: Familiäre Vorbelastung als Risikofaktor für die Entwicklung depressiver Störungen nach Schlaganfällen (32)

Mitchell. et. al. (2017); (32), 8 Studien, 1099 Probanden/-innen			
Pos. Familienanamnese bzgl. depressiver Erkrankungen	Rate depressiver Störungen nach Schlaganfällen:	27,3%	
Neg. Familienanamnese bzgl. depressiver Erkrankungen	Rate depressiver Störungen nach Schlaganfällen:	20%	

- **Soziodemographische Unterschiede**

Eine Studie aus den USA (*Dong et. al. 2018*) untersuchte das Risikoprofil ungleicher soziodemographischer Gruppen. Niedrige Schulbildung und geringes Einkommen können aus verschiedenen Gründen zu mangelnder Gesundheit beitragen (z.B. in ärmeren Ländern mit eingeschränktem Zugang zu medizinischer Versorgung), was sich auch in einer erhöhten Prävalenz für eine Post-stroke Depression widerspiegelt. (33)

- **Schweregrad des Schlaganfalls**

Ein weiterer Faktor, der eine Depression nach einem Schlaganfall begünstigt, ist ein schweres neurologisches Defizit bzw. das danach resultierende eingeschränkte funktionelle Outcome. Sowohl in der Akutphase als auch in der chronischen Phase soll der Behinderung entgegengewirkt werden, um eine bessere körperliche und psychische Gesundheit zu erzielen. Die funktionelle Beeinträchtigung ist der Hauptprädiktor für die Entstehung einer Post-stroke Depression bei älteren Schlaganfallüberlebenden. (24,34)

- **Prädiabetes**

Der Zusammenhang zwischen Prädiabetes und einer Post-stroke Depression nach akutem ischämischen Schlaganfall wurde ebenso untersucht. Die Post-stroke Depression wurde in einer Studie von *Xiao et.al. (2018)* einen Monat nach dem Schlaganfall mit der Hamilton-Depressions-Skala (Score > 8) diagnostiziert. In der Prädiabetesgruppe (*HbA1c: 5,7%-6,4%*) war die Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer Post-stroke Depression signifikant höher als in der Vergleichsgruppe. (35)

- **Erhöhtes Serumbilirubin**

Wenige Studien untersuchten auch den Zusammenhang zwischen einem erhöhten Serumbilirubin und einer Post-stroke Depression. Es wurde ein signifikant höherer Bilirubin-Spiegel in der Post-stroke-Depressionsgruppe im Vergleich zu jener Gruppe festgestellt, die nicht an Post-stroke Depressionen erkrankt war. Um die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen genauer verstehen zu können, sind weitere Untersuchungen diesbezüglich notwendig. (36,37)

2.1.5 Anzeichen und Symptomatologie der Post-stroke Depression

Die ersten Anzeichen bzw. Symptome einer Post-stroke Depression so früh wie möglich zu erkennen, ist für die Diagnose und Behandlung von entscheidender Bedeutung. Emotionale, somatische und verhaltensbezogene Symptome können auftreten. Die Komplexität der Thematik erhöht sich dadurch, dass die Symptome von Patient/-in zu Patient/-in sehr stark variieren können (v.a. auch im Laufe der Zeit) und nicht jedes Symptom auftreten muss. Dieser Unterschied wird klar, wenn man sich vor Augen führt, dass es bei einigen Betroffenen z.B. zu einer depressions-assoziierten Appetitsteigerung kommt und daraus eine Gewichtszunahme resultieren kann, während bei anderen Betroffenen der Appetit vermindert sein kann und sich ein konträres klinisches Bild manifestiert. Die Schwere des motorischen Leidens und der Behinderung nach einem Schlaganfall korreliert jedoch mit der Schwere der psychischen Symptome. (38) Um die einzelnen depressiven Symptome benennen zu können, lohnt sich ein Blick in die aktuelle Version des Klassifikationssystems DSM-V, wo man die Kriterien für „depressive Störungen“ einsehen kann. Es gilt als Standardwerk für die Diagnose psychischer Erkrankungen und wird auch bei Schlaganfallüberlebenden mit depressiven Symptomen angewandt. (14,39)

Tabelle 3: DSM-V Kriterien für eine „major-depression“ (14)

DSM-V Kriterien für eine major-depressive-disorder (MDD)
Depressive Verstimmung (subjektiv oder beobachtet)
Interessensverlust, Verlust des Gefühls der „Freude“
Appetitveränderung, Veränderung des Gewichts
Schlafstörungen (Insomnia oder Hypersomnia)
Psychomotorische Hemmung oder Agitation (beobachtet)
Energieverlust oder Müdigkeit
Gefühl der Wertlosigkeit oder Schuld
Konzentrationsstörungen oder Unentschlossenheit
Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuch

In Anlehnung an **DSM-V** (American Psychiatric Association); 2013

Die Major-Depression entspricht einer schweren depressiven Episode. In *Tabelle 3* sind die neun Kriterien ersichtlich. Neben depressiver Verstimmung oder Interessensverlust (farblich markiert) müssen von diesen neun Symptomen fünf oder mehr im Zeitraum von mindestens zwei Wochen auftreten. Von einer Minor-Depression spricht man (lt. DSM IV-TR), wenn für mindestens zwei Wochen entweder depressive Verstimmung oder Interessensverlust (farblich markiert) plus mindestens zwei weiteren, aber weniger als fünf Symptomen einer MDD bestehen. Sie wird als eine abgeschwächte Form der Major-Depression angesehen. (14) *Alajbegovic et. al. (2014)* postulierten, dass ischämische Schlaganfallpatienten/-innen zu etwa 25% an eine Major-Depression erkranken. Eine Minor-Depression ist bei etwa 30% der Patienten/-innen nachgewiesen worden (n=210). Der Höhepunkt war drei bis sechs Monate nach dem Schlaganfall auszumachen. Nach einem Jahr ist ein Rückgang der Prävalenz auf etwa 50% der Anfangsraten festzustellen. (40)

Tabelle 4: DSM-V Kriterien für eine "dysthyme Störung" (14)

DSM-V Kriterien für eine „Dysthymie“
Verminderter Appetit oder übermäßiges Essen
Schlafstörungen (Insomnia oder Hypersomnia)
Weniger Energie und Müdigkeit
Geringes Selbstwertgefühl
Konzentrationsstörungen oder Unentschlossenheit
Gefühl der Hoffnungslosigkeit

In Anlehnung an **DSM-V** (American Psychiatric Association); 2013

Eine „dysthyme Störung“ oder „persistierende depressive Störung“ entspricht nach DSM-V einer chronischen depressiven Verstimmung. Es müssen zwei oder mehr der in *Tabelle 4* genannten Symptome kontinuierlich auftreten. Die Tage mit Depressionen sind häufiger als jene ohne und die Symptomatik besteht für mindestens zwei Jahre oder länger. Symptomfreie Intervalle dürfen nicht länger als zwei Monate andauern. (14) Im Falle von Schlaganfallpatienten/-innen ergibt sich jedoch eine spezielle Situation. Primär muss die lebensbedrohliche somatische Erkrankung behandelt werden. Danach ist neben einer adäquaten Pflege und Rehabilitation darauf zu achten und zu unterscheiden, ob der oder die Betroffene

nur an einer natürlichen Trauer und Niedergeschlagenheit leidet, oder ob sich eine Post-stroke Depression entwickelt. (11) Wie bereits erwähnt, erfüllen nicht alle Schlaganfallüberlebenden die Kriterien einer Major-Depression. Nicht alle behandlungsbedürftigen depressiven Patienten/-innen werden erfasst, z.B. wegen zu gering ausgeprägter Symptome. Hier bedarf es weiterer Diagnostik-Tools oder dem Einführen von Subtypen, die es ermöglichen, auch „Vorstufen“ der Post-stroke Depression zu detektieren. (18)

Spezielle Probleme und weitere Diagnostik-Tools bezüglich der Post-stroke Depression werden im folgenden Punkt beleuchtet.

2.1.6 Diagnostische Problematik

Das Ziel der Diagnostik muss sein, Post-stroke Patienten/-innen strukturiert und unter Berücksichtigung der durch den Schlaganfall entstandenen Besonderheiten zu untersuchen. In der Literatur finden sich sehr unterschiedliche Begrifflichkeiten (*major- und minor-depressive disorder, dysthymic disorder, mood or affektive disorder*) bezüglich Definitionen der Post-stroke Depression. Dies verhindert einen klaren Anhaltspunkt und birgt Unsicherheiten in der Diagnostik. Neben den unterschiedlichen Definitionen weisen viele Studien methodische Einschränkungen auf, einschließlich uneinheitlicher Screening-Methoden (u.a. verschiedene Fragebögen, Skalen), heterogener Gruppenzusammensetzungen, Beurteilung in verschiedenen Zeitintervallen nach dem Schlaganfall sowie dem Ausschließen von Patienten/-innen mit kognitiver und körperlicher Beeinträchtigung. Diese Gründe machen den Vergleich der Studien nur eingeschränkt möglich. (41) Es besteht die Notwendigkeit eines standardisierten Vorgehens und die Notwendigkeit einer Abgrenzung eines eigenständigen Krankheitsbildes wird diskutiert. (17)

Verschiedene Faktoren erschweren gelegentlich die Identifizierung einer Post-stroke Depression, wie z.B. das Alter, das Geschlecht, die Intensität des Schlaganfalls (ischämisch oder hämorrhagisch) und ätiologische Unklarheiten der Post-stroke Depression (Diskussion bzgl. organischer vs. reaktiver Genese). Als natürliche Reaktion nach einem Schlaganfall können allgemeine psychische und emotionale Belastung, allgemeine Minderbelastbarkeit, kognitive Probleme und Motivationsprobleme auftreten. Diese Tatsachen können die Erfassung der Post-stroke Depression zusätzlich erschweren, da sie die Validität und Reliabilität der

Diagnose beeinflussen können. (17,42) Die Depression kann sich auch erst nach Entlassung aus dem Krankenhaus manifestieren. Eine gleichzeitige Ablehnung psychiatrischer Hilfe durch die Betroffenen selbst lässt Krankheitsfälle oft unentdeckt bzw. unbehandelt. (43)

Eine professionelle interdisziplinäre Diagnosestellung ist unabdingbar. Screening-Methoden müssen gewisse Punkte erfüllen, um ihre Berechtigung zur Post-stroke Depressions-Diagnostik zu erhalten. Die Behandlung der Post-stroke Depression soll zum Ziel haben, depressive Symptome zu lindern. Außerdem müssen Zuverlässigkeit und Notwendigkeit des Diagnostik-Tools gegeben sein. (44) Sofern die Diagnostik auf professionelle Weise und disziplinübergreifend durchgeführt wird, können die depressiven Symptome erkannt und die Diagnostik-Ergebnisse verbessert werden. Die Methode erfährt somit ihre Berechtigung. Der Zeitpunkt des Screenings ist ein weiterer entscheidender Faktor. Da der optimale Zeitpunkt nicht bekannt ist, kann die Empfindlichkeit und Spezifität der Screening-Werkzeuge auch mit dem Zeitpunkt variieren. (45) Eine Meta-Analyse-Studie von *Meader et al. (2012)* wurde durchgeführt, um das optimale Screening-Tool zur Messung der Depression herauszufinden. (46) Es stellten sich drei bewährte Screening-Tools heraus:

- Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD)
- Center for Epidemiological Studies-Depression Scale (CES-D)
- Patientengesundheitsfragebogen (PHQ-9)

Weiters wurden von *Aben et. al. (2002)* das *Beck Depression Inventory (BDI)*, die *Hospital Anxiety and Depression scale (HADS-D)* und die *Depression subscale of the Symptom Check List SCL-90 (SCL-90-D)* auf Validität untersucht. An der Studie nahmen 201 Schlaganfallbetroffene teil. Der Untersuchungszeitpunkt war vier Wochen nach dem Ereignis. Obwohl diese Verfahren nicht gezielt für Hirngeschädigte entwickelt wurden, sind für die Diagnostik einer Post-stroke Depression alle als geeignet bewertet worden. (47)

Aphasische Patienten/-innen stellen eine Besonderheit dar. Es wird bei dieser Patienten/-innengruppe auf die Notwendigkeit und den Gebrauch der *Aphasic Depression Rating Scale (ADRS)* hingewiesen. Sie ist ein zuverlässiges Instrument

zur Beurteilung von Depressionen bei aphasischen Patienten/-innen während der subakuten Schlaganfallphase. (48)

Um den Verlauf der Post-stroke Depression besser beurteilen zu können, wird auch die Verwendung der *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) empfohlen. Sie soll eine genauere Trennung zwischen somatischen, kognitiven und depressiven Symptomen gewährleisten. (17)

Die DMS-V Kriterien gelten bei Schlaganfallüberlebenden als Goldstandard, um Post-stroke Depressionen zu erfassen. Wichtig ist, dass auch die Kriterien der Minor-Depression beachtet werden. (39)

Table 5: Auflistung einiger Möglichkeiten zur Diagnose einer Post-stroke Depression (PSD = Post-stroke Depression)

Validierte Tools zur Diagnose einer Post-stroke Depression	
Diagnostik and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)	Goldstandard in der PSD-Diagnostik (39)
Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD)	Fremdbeurteilungsskala, hohe Spezifität (46)
Patientengesundheitsfragebogen (PHQ-9)	Selbstbeurteilung, umfasst neun Fragen (46)
Beck Depression Inventory (BDI)	Hohe Reliabilität, mit MADRS vergleichbar, Selbstbeurt. (49)
Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)	Hohe Reliabilität, für zeitlichen Verlauf, Fremdbeurteilung (17)
Hospital anxiety and depression scale (HADS-D)	Selbstbewertung bei Angst und Depressionen (47)
Depression subscale of the Symptom Check List SCL-90 (SCL-90-D)	Selbstbewertung durch Fragebogen (47)
Aphasic Depression Rating Scale (ADRS)	Geeignet für aphasische Patienten/-innen (48)

Abschließend ist noch die Bildgebung zu erwähnen, die in der Post-stroke Depressions-Diagnostik nur einen untergeordneten Stellenwert einnimmt. Eine sich langsam entwickelnde Ischämie aufgrund atherosklerotischer Veränderungen, die auch mit depressiven Symptomen einhergehen kann, liefert unter Umständen die gleichen pathophysiologischen Befunde wie ein einzelner Hirninfarkt. Im MRT sind subkortikale Pathologien und Hyperintensitäten der weißen Substanz charakteristisch. (50)

Unter dem Strich stellt sich die Frage, wie valide und zuverlässig die Skalen und Fragebögen eine Post-stroke Depression erfassen können und welche die geeignetste Methode dafür darstellt. Gesucht ist der Spagat zwischen der Verwendung eines einheitlichen Diagnoseinstruments und der Forderung, die sehr variable ausgeprägte individuelle Situation der Schlaganfallüberlebenden bestmöglich in die Diagnostik einfließen zu lassen. (45) Abgeschwächte DSM-V Kriterien, Einführung neuer Subtypen, die Verwendung geeigneter einheitlicher diagnostischer Instrumente, eine interdisziplinäre Betreuung und eine Sensibilisierung auf die Erkrankung können Möglichkeiten darstellen, die Post-stroke Depression in Zukunft weniger unterdiagnostiziert dastehen zu lassen. (17,18)

2.1.7 Differentialdiagnostik

„Die korrekte Diagnose einer Depression kann neben den bei somatischen Krankheiten grundlegenden Problemen v.a. in der Akutphase noch durch andere koexistente kognitive, affektive und behaviorale Syndrome erschwert werden“. (Kapfhammer HP, 2011: S.255) (51)

Es muss einerseits geklärt werden, ob überhaupt eine Post-stroke Depression vorliegt (die Liste der differentialdiagnostisch bedeutsamen neuropsychiatrischen Syndrome ist sehr lang), andererseits muss zusätzlich an andere Ursachen einer Depressionsentstehung gedacht werden. Trotz Schlaganfall können auch andere, koexistente somatische Erkrankungen eine Depression auslösen oder zumindest daran beteiligt sein. (51) Zusätzlich gibt es pharmokogen ausgelöste Depressionen. Einige Beispiele dazu sind in *Tabelle 6* angeführt. (12) Dies kann die korrekte Diagnose der Post-stroke Depression zusätzlich erschweren. Umso wichtiger ist ein professionelles Vorgehen bei der Diagnostik.

Tabelle 7 zeigt eine Auflistung von wichtigen neuropsychiatrischen Differentialdiagnosen. (51) Darauf folgend wird genauer auf das Delir eingegangen.

Tabelle 6: Somatische und pharmakogene Ursachen für Depressionen (12)

Beispiele für somatische Ursachen von Depressionen	
Andere neurologische Erkrankungen	u.a. Epilepsie, Gehirntumor, Mb. Parkinson
Endokrinologie	u.a. Hypo-/Hyperthyreose, Morbus Addison
Kardiologie	u.a. KHK, Hypertonie
Gastroenterologie	u.a. Leberzirrhose, Morbus Meulengracht
Infektionskrankheiten	u.a. Lupus, rheumatoide Arthritis
Gynäkologie	u.a. Prämenstruelles Syndrom, Klimakterium
Suchtgifte	u.a. Alkohol, Kokain
Malignome	u.a. Chronische Leukosen, Karzinome
Beispiele für pharmakogen ausgelöste Depressionen	
Antihypertensiva	u.a. Reserpin, Clonidin, Betablocker
Parkinson-Mittel	u.a. L-Dopa, Amantadin
Analgetika	u.a. Ibuprofen, Opiate
Antiepileptika	u.a. Hyantoin, Clonazepam
Psychopharmaka	u.a. Neuroleptika, Barbiturate

In Anlehnung an Möller et. al. 2015; S.109

Auch bei Schlaganfallpatienten/-innen darf bei einer sich entwickelnden Depression nicht nur an die komplexen Mechanismen einer Post-stroke Depression gedacht werden, sondern aufgrund der im Alter zunehmenden Polypharmazie und Komorbiditäten müssen auch diese Ursachen bedacht werden und sie müssen in die Diagnosestellung und Behandlung einfließen. (12)

Tabelle 7: Neuropsychiatrische Differentialdiagnosen zur Post-stroke Depression (51)

Neuropsychiatrische Syndrome als Schlaganfall-Folgen		
Delir	Agitiertheit	Persönlichkeitsstörung
Post-stroke Demenz	Anosognosie	Schlafstörung
Affektinkontinenz	Anosodiaphorie	Manie
Affektive Dysprosodie	Angst	Katastrophenreaktion
Apathie	Aphasie	Zentrales Schmerzsyndrom

In Anlehnung an **Kapfhammer 2011**;12(3); S.256

Delir: Eine prospektive Kohortenstudie untersuchte die Inzidenz von Deliren nach einem Schlaganfall. Es nahmen 527 Patienten/-innen mit einem Durchschnittsalter von 72 Jahren teil. 62 Patienten/-innen (11,8%) entwickelten in der ersten Woche nach der Aufnahme ein Delir. Risikofaktoren waren vorbestehende kognitive Einschränkungen, Begleitinfektionen, rechtsseitige hemisphärische Schlaganfälle, cerebrale Atrophie und die Schwere des Schlaganfalls selbst. Das Auftreten eines Delirs ist mit einem schlechteren funktionellen Outcome assoziiert. (52) Die fluktuierende Symptomatik kann u.a. durch Hyper- oder aber auch Hypoaktivität gekennzeichnet sein. Letztere ist gelegentlich schwer von einer Post-stroke Depression abzugrenzen. Vor allem in der ersten Woche und nach hämorrhagischen Schlaganfällen ist ein Delir häufig zu beobachten. (51)

Bei einer *affektiven Dysprosodie* sind emotionale Aspekte der Sprache vermindert. Die Patienten/-innen klingen nicht „*depressiv*“. Eine *Apathie* nach Schlaganfällen ist auch mit einem schlechteren funktionellen Outcome assoziiert. Verlust von Motivation und eine Rückzugstendenz stehen im Vordergrund. Eine noch nicht verstandene Assoziation wird zwischen einer *Affektinkontinenz* (bei der es zu sozialen Interaktionsproblemen kommt) und einer Post-stroke Depression hergestellt. *Angst* ist vor allem in der Anfangsphase nach einem Schlaganfall oft mit Depressionen vergesellschaftet, wobei die „*Angst vor dem Sturz*“ hervorzuheben ist. In einem Prozent der Fälle ist eine *Manie* zu beobachten. Paranoide Gedanken und multimodale Halluzinationen prägen das Bild einer *Psychose*. Eine *Anosognosie* kann bewirken, dass Defizite nach einem Schlaganfall nicht erkannt werden. Sie tritt bei etwa 10% der Patienten/-innen auf und ist mit Depressionen

assoziiert. *Schlafstörungen* beeinträchtigen das allgemeine Wohlbefinden und können unabhängig von den Schlaganfallfolgen zu depressiven Symptomen führen. In einigen Fällen muss wahrscheinlich auch eine Koexistenz vieler dieser Differentialdiagnosen angenommen werden. (51)

2.1.8 *Komplikationen rund um die Post-stroke Depression*

Komplikationen können sich einerseits aus den Folgen des Schlaganfalls heraus entwickeln (z.B. Post-stroke Demenz), andererseits entstehen auch Komplikationen aus der Post-stroke Depression selbst. Beispiele hierfür können sein: eine Erhöhung der Mortalität, Einschränkungen in der Lebensqualität aufgrund funktioneller Beeinträchtigung, Behinderung der Rehabilitation, emotionale Inkontinenz, sozialer Rückzug und suizidale Handlungen. (53)

Post-stroke Demenz: Schlaganfälle verdoppeln das allgemeine Demenzrisiko. Die vaskuläre Demenz (einschließlich der Post-stroke Demenz) ist die zweithäufigste Ursache für kognitive Beeinträchtigung, wobei nur die Alzheimer-Demenz häufiger auftritt. Höheres Alter, genetische Variationen, niedriger Bildungsstand, vaskuläre Komorbiditäten, rezidivierende Schlaganfälle und depressive Vorerkrankungen zählen als Risikofaktoren. 25-30% der Überlebenden eines ischämischen Schlaganfalls entwickeln eine sofortige oder verzögerte vaskuläre Beeinträchtigung. Außerdem spielt sie eine maßgebliche Rolle im funktionellen Outcome und in der Pflegebedürftigkeit. Mit der erhöhten Lebenserwartung wird die absolute Zahl der Post-stroke Demenzen weiter zunehmen. (51,54) Zu diesem Thema gibt es jedoch noch sehr viele Diskussionen und offene Fragestellungen, z.B. hinsichtlich Terminologie, Ätiopathogenese und Prävention. (55)

Post-stroke Depression (Zeitdauer des ersten Auftretens): Wenn der Beginn der Depression innerhalb weniger Tage nach dem Schlaganfall auftritt, sind die Chancen einer spontanen Remission deutlich höher, als wenn sich die Depression erst mehr als sieben Wochen nach dem Schlaganfall manifestiert. (13)

Post-stroke Depressions-Komplikationen: Patienten/-innen mit einer Post-stroke Depression weisen im Vergleich zu Schlaganfallpatienten/-innen ohne Depression, bezogen auf den *ADL-Score* (Activities of Daily Living), häufig eine schwerere Funktionsstörung auf. Der ADL-Score bewertet die Beeinträchtigung der Tätigkeiten des täglichen Lebens und ist somit ein Marker für die Pflegebedürftigkeit, auch

sozialer Rückzug ist nicht selten die Folge. Körperliche und eventuelle kognitive Einschränkungen führen zu Unsicherheit und Unzufriedenheit. Nur ein Bruchteil der depressiven Post-stroke Patienten/-innen kann sich im Vergleich zu nicht depressiven Patienten/-innen wieder gut in Freundes- und Bekanntenkreis integrieren. (53) Zusätzlich spielen gelegentlich suizidale Handlungen eine Rolle, wobei jüngere Betroffene, v.a. in den ersten fünf Jahren, häufiger davon betroffen sind. (56) Im Allgemeinen können die Depressionen auch andere gleichzeitig bestehende Erkrankungen verschlimmern, wie u.a. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus, COPD und Hypercholesterinämie (38). Alle diese Faktoren beeinträchtigen die Rehabilitationsphase nach dem Schlaganfall.

2.1.9 Besonderheiten bei aphasischen Patienten/-innen

Aphasische Zustandsbilder spielen nach Schlaganfällen eine wichtige Rolle. Definitionsgemäß versteht man unter einer Aphasie eine „*erworbene zentrale Sprachstörung*“. Es kann zwischen einer motorischen (*Broca, 1861*) und einer sensorischen (*Wernicke, 1874*) Aphasie unterschieden werden. Bei einer Läsion im Broca-Areal (Broca-Aphasie) ist die Sprachproduktion, gekennzeichnet mit angestrenzter Sprache, beeinträchtigt. Bei der Wernicke-Aphasie oder sensorischen Aphasie ist die Spontansprache zwar flüssig, jedoch ist das Sprachverständnis gestört. Sinnloser Inhalt und Logorrhoe sind charakteristisch.

Während die amnestische Aphasie nur leichte Wortfindungsstörungen aufweist, ist die globale Aphasie die schwerste Form der Aphasie. Zu 80% sind Aphasien die Folge von cerebrovaskulären Erkrankungen. Motorisches und sensorisches Sprachzentrum sind im Rahmen einer cerebralen Läsion, z.B. nach einem Infarkt der Arteria cerebri media in der dominanten Hemisphäre, betroffen. Die Spontansprache ist vermindert. (6) Weitere Ätiologien sind Hirntumore, Schädel-Hirn-Traumen, hypoxische Schädigungen oder Hirnatrophien. Ungefähr ein Drittel erstmaliger Schlaganfallpatienten/-innen sind initial von einer Aphasie betroffen, wobei mehr als die Hälfte an einer schweren Aphasie leidet. Bei etwa 30% der Betroffenen zeigt sich in den ersten vier Wochen eine Verbesserung, danach tritt nur noch eine mäßige Spontanrückbildung auf. (57)

Probleme bei der Diagnostik: Ein Grund, warum die Häufigkeitsangaben zu Post-stroke Depressionen nur als eine vage Schätzung zu interpretieren sind, ist, dass

die meisten Studien aphasische Patienten/-innen nicht erfassen. (51) Obwohl bekannt ist, dass bei aphasischen Patienten/-innen sich depressive Verstimmungen in Form einer Post-stroke Depression leichter entwickeln können, gibt es kein standardisiertes Vorgehen für die Diagnostik. Bei Fragebögen zur Selbsteinschätzung muss ein ausreichendes Sprach- und Leseverständnis gegeben sein. Studien, die die Tauglichkeit diagnostischer Instrumente bei aphasischen Betroffenen untersuchten, kommen zu konträren Ergebnissen. Das Befragen von Dritten (Angehörige, Pflegekräfte) wird teils empfohlen. Weiters wird titulierte, „*dass Dritte den psychischen Zustand eines Betroffenen generell schlechter einschätzen als dieser es selbst befindet*“. (Wipprecht et. al.; 2013: S. 314). Zusätzlich kommen im Interview häufig Suggestivfragen vor. Bei schweren Formen können auch Stimmungstafeln zum Einsatz kommen. Hier wird mit nicht-sprachlichen Mitteln wie Gesichts- und Gefühlsausdrücken gearbeitet. (58)

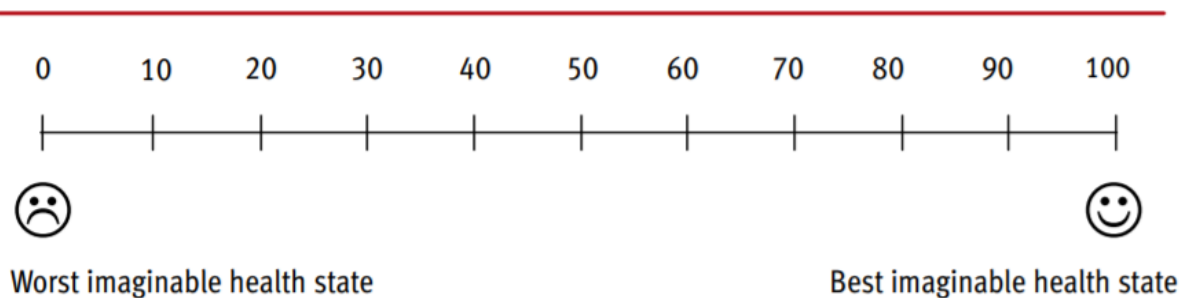


Abbildung 2: Beispiel für eine visuelle Analog-Skala. Die subjektive Empfindung der Patienten/-innen kann ohne sprachliche Kommunikation erfasst werden. (58)

Auch die bereits erwähnte *Aphasic Depression Rating Scale* (ADRS) ist eine akzeptable Variante, eine Post-stroke Depression bei aphasischen Patienten/-innen zu diagnostizieren. Sie besteht aus neun Kriterien wie z.B. Schlafverhalten und Gewichtsverlust. Je höher der Score, desto ausgeprägter die Depression. (59)

Probleme bei der Therapie: Die begleitenden Symptome der Post-stroke Depression üben teils großen oder gar dominierenden Einfluss auf die Therapiefähigkeit und damit auf den Therapieerfolg bezüglich der Aphasie aus. Die Betroffenen zeigen sich u.a. mutlos, abwehrend, unkooperativ, traurig und perspektivlos. Zusätzlich zur eingeschränkten Compliance der Betroffenen entsteht

also eine verbale Kommunikationsbarriere und es kommt dadurch immer wieder zu Therapieabbrüchen. (60)

Ein routinemäßiges, aphasia-spezifisches Screening muss sich etablieren. Auch Logopäden/-innen, Pflegekräfte und pflegende Angehörige müssen bestmöglich in die Rehabilitation eingebunden werden und über die psychologischen Besonderheiten aufgeklärt werden. Es ist bewiesen, dass es immer wieder zu Überforderungen und Einschränkungen bei Angehörigen von Gesundheitsberufen kommt, wenn es um die Betreuung von Aphasikern/-innen nach Schlaganfällen geht. (61) Der Schweregrad der Aphasie und die sich daraus ergebenden Einschränkungen weisen eindeutige Assoziationen zu einer Verschlechterung der Lebensqualität auf. (62)

2.1.10 Therapeutische Besonderheiten der Post-stroke Therapie

Der therapeutische Ansatz gliedert sich in eine pharmakologische und in eine nicht-pharmakologische (psychosoziale) Therapie. (58) Viele Studien bezüglich Post-stroke Depressionstherapie kursieren in der Literatur. Obwohl noch einige Wissenslücken bestehen (v.a. in Bezug auf die Behandlungsdauer und bezüglich Nebenwirkungsprofil) belegen die meisten dieser Studien die Wirksamkeit von Antidepressiva. (15,63) Die psychosozialen Therapiemöglichkeiten sind nur zum Teil klinisch erprobt. Eine Kombination beider Komponenten, wobei die nicht-pharmakologische Therapie ergänzend fungieren soll, wird empfohlen. (45,64) *Tabelle 8* liefert einen Überblick über ausgewählte pharmakologische und nicht-pharmakologische, evidenzbasierte Verfahren zur Behandlung von Post-stroke Depressionen.

Pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten: Trotz vieler klinischer Studien zur medikamentösen Behandlung einer Post-stroke Depression wurde das optimale Medikament noch nicht identifiziert. Dass Antidepressiva sich jedoch positiv auf die Genesung auswirken, haben jüngste Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Studien bestätigt. Eine präventive Behandlung scheint sowohl die körperlichen als auch die kognitiven Ergebnisse zu verbessern. (15) Insbesondere wenn die Betroffenen vor dem Schlaganfall bereits an einer Depression litten oder SSRIs einnahmen, sollte mit einer frühzeitigen antidepressiven Behandlung begonnen werden. Eine positive Auswirkung auf das Langzeitüberleben und ein besseres

funktionelles Outcome wurden damit assoziiert. Auch wenn keine depressive Vorgeschichte besteht, wird von einigen Studienautoren/-innen eine präventive antidepressive Behandlung überlegt. (58,65) Serotonerge Medikamente (SSRIs) haben sich in der Behandlung bisher am besten bewährt. (63) Als Wirkmechanismus wird neben der primären pharmakologischen Aktivität (Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin) auch ein entzündungshemmender Mechanismus vermutet. Auch eine verstärkte Neurogenese durch Hochregulation von Neurotrophinen wird diskutiert. Der genaue Wirkmechanismus ist noch Gegenstand der Forschung. (15,66)

Psychosoziale Behandlungsmöglichkeiten: Ziel ist es, die Patienten/-innen wieder bestmöglich in die verschiedenen Lebensbereiche (u.a. Gesellschaft, Arbeit, Beziehung) zu re-integrieren. Neben einer professionellen psychiatrischen Gesprächstherapie stehen verschiedene nicht-medikamentöse Methoden dafür zur Verfügung. (Tabelle 8) (58) Der Unterstützung von Pflegekräften und Angehörigen kommt auch eine wichtige Bedeutung zu. *„Je besser die Erkrankten begleitet werden, desto erfolgreicher ist vermutlich die Rehabilitation nach einem Schlaganfall. Eine gute körperliche Genesung kann sich wiederum positiv auf die psychische Gesundheit auswirken.“* (IQWiG, 2017: S. 5) (11)

Tabelle 8: Ausgewählte Behandlungsmethoden bzgl. Post-stroke Depression

Pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten
- <u>Fluoxetin</u> : SSRI, signifikante Verbesserung täglicher Aktivitäten (67), starker Inhibitor von Cytochrom-P450, Interaktion mit anderen Medikamenten (z.B. Herzmedikamenten), ansonsten gute Verträglichkeit (45)
- <u>Escitalopram, Citalopram</u> : SSRI, sichere und wirksame Antidepressiva (45), schützende Wirkung auf Nervenzellen, Citalopram besonders bei begleitender Angstsymptomatik geeignet (58)
- <u>Paroxetin</u> : SSRI, Evidenz wird noch untersucht (68)
- <u>Duloxetin</u> : SSRI, Depressionsrate nach Schlaganfällen um bis zu 16% verringert, darüber hinaus mit schnellerer Rehabilitation und besserem kognitiven Outcome assoziiert (69)

<ul style="list-style-type: none"> - <u>Vortioxetin</u>: Serotoninmodulator und –stimulator, neueres Antidepressivum, Verbesserung kognitiver Funktionen wird diskutiert (63)
Psychosoziale Behandlungsmöglichkeiten
<ul style="list-style-type: none"> - <u>Musiktherapie</u>: kann zu einer Verbesserung der Stimmung führen, besonders bei kommunikativ eingeschränkten (aphasischen) Patienten/-innen geeignet (58)
<ul style="list-style-type: none"> - <u>Lichttherapie</u>: bei aphasischen Patienten/-innen (v.a. bei saisonalen Depressionen geeignet), ergänzend zur medikamentösen Therapie empfohlen (58)
<ul style="list-style-type: none"> - <u>Psychosoziale Therapie</u>: eine professionelle psychiatrische Gesprächsführung ist neben einer adäquaten medikamentösen Behandlung unabdingbar (58)
<ul style="list-style-type: none"> - <u>Einbezug Angehöriger und soziale Kontakte</u>: Ein gesundes soziales Umfeld und eine erfolgreiche Re-Integration ist Voraussetzung für eine adäquate psychische Rehabilitation (58)
<ul style="list-style-type: none"> - <u>Bewegung</u>: kann sofern es der Zustand der Betroffenen zulässt positive Effekte auf die Genesung ausüben (64)
<ul style="list-style-type: none"> - <u>Akupunktur</u>: Studien zeigen, dass Akupunktur und auch „Meridianakupressur“ das Risiko einer Post-stroke Depressions-Entstehung verringern können (64,70)

In Anlehnung an **Wipprecht et. al., 2013**

Um eine optimale gezielte Therapie einleiten zu können, müssen nicht nur die jeweiligen evidenzbasierten Richtlinien beachtet werden, sondern auch die individuelle Situation der Patienten/-innen. Der körperliche und geistige Zustand nach einem Schlaganfall kann unterschiedlich stark beeinträchtigt sein und die mit der Therapie verbundenen Nebenwirkungen (v.a. medikamentös) müssen bedacht werden. Eine engmaschige Überwachung der Betroffenen ist notwendig.

2.1.11 Prävention einer Post-stroke Depression

Die wichtigste Bedeutung kommt der Primärprävention, also der Verhinderung von Schlaganfällen, zu. Das Management nach einem Schlaganfall umfasst eine adäquate Akuttherapie und darauf folgend eine individuell angepasste Sekundärprophylaxe. (6,71)

Aspekte der Sekundärprävention nach ischämischen Schlaganfall und transitorisch ischämischen Insulten (TIA) beinhalten:

- Thrombozytenfunktionshemmung
- Orale AK bei Vorhofflimmern
- Therapie der Hyperlipidämie
- Therapie des arteriellen Hypertonus (72)

Es muss auch so bald wie möglich an eine Frührehabilitation gedacht werden. Physiotherapeutische, ergotherapeutische und logopädische Maßnahmen stehen im Vordergrund, um die Lebensqualität, und somit auch die psychische Gesundheit, wieder bestmöglich herstellen und bewahren zu können. (6) Wichtige Schutzfaktoren, die einer Post-stroke Depression entgegenwirken können, sind ein hohes Maß an sozialer/familiärer Unterstützung und eine bestmöglich ausgeprägte Selbstwirksamkeit der Patienten/-innen in der Rehabilitationsphase nach dem Schlaganfall. (45,73) Außerdem wurde ein Zusammenhang zwischen sportlicher Betätigung und der Verhinderung von Post-stroke Depressionen hergestellt. Bei gering ausgeprägten depressiven Symptomen scheint körperliche Aktivität vor dem Schlaganfall präventiv zu wirken. (74) Die Rolle der medikamentösen Vorbeugung wurde bereits in *Kapitel 2.1.10* behandelt. Die *FLAME-Studie* zeigte, dass die frühzeitige Gabe von Fluoxetin, kombiniert mit Physiotherapie, bei Patienten/-innen mit ischämischen Schlaganfällen zu einer besseren motorischen Erholung führte (drei Monate nach dem Schlaganfall). Dieser Rehabilitationserfolg wirkt sich wiederum positiv auf die psychische Gesundheit aus. (75) Die gezielte Prävention ist aufgrund des komplexen, noch unzureichend geklärten Entstehungsmechanismus nur schwer möglich. (66) Die frühzeitige Gabe von AD könnte die körperliche und kognitive Gesundheit verbessern. Die Wahrscheinlichkeit, an einer Post-stroke Depression zu erkranken, war bei Probanden/-innen, die eine psychopharmakologische Behandlung erhielten (insbesondere unter Verwendung von SSRIs und einer Behandlungsdauer von einem Jahr), signifikant niedriger. Der optimale Behandlungszeitpunkt und die Behandlungsdauer sind jedoch noch Gegenstand der Forschung. (76)

3 SPEZIELLER TEIL

In diesem Kapitel werden die zwei ätiologischen Standpunkte, der *biologische* und der *psychosoziale*, anhand des aktuellen Forschungsstandes dargestellt.

3.1 Biologische Mechanismen der Post-stroke Depression

3.1.1 Einfluss der Schlaganfall-Lokalisation

Studien, die sich mit verschiedenen Schlaganfall-Lokalisationen und deren Einfluss auf die Entstehung und Aufrechterhaltung depressiver Symptome beschäftigen, nehmen in der Literatur nicht nur einen beträchtlichen Stellenwert ein, sie bringen auch konträre Meinungen und Ergebnisse hervor.

Eine mögliche Assoziation von spezifischen Schlaganfall-Läsionsorten und darauf folgenden depressiven Verstimmungen wurde bereits in den 1980er Jahren hergestellt. *Robinson et. al. (1983)* postulierten, dass Schlaganfallpatienten/-innen mit Läsionen im Bereich des linken Frontallappens signifikant höhere Werte in der HAMD-Skala aufweisen, als Schlaganfallbetroffene, bei denen sich die Läsionen in anderen Gehirnabschnitten befinden. (77)

Eine der aktuellsten Studien, die dieselbe Fragestellung untersuchte (*Ibrahimagic et. al.; 2019*), verifizierte bei 40 Schlaganfallbetroffenen mittels CT die Lokalisation der Läsion und konnte in Bezug auf den Ort der Läsion keine signifikanten Unterschiede im Ausmaß der depressiven Symptome nach Schlaganfällen herstellen. Aphasiker/-innen und Patienten/-innen mit psychischen Problemen in der Vorgeschichte wurden aus der Studie ausgeschlossen. Solche Ausschlusskriterien sind häufig zu beobachten, was das Zustandekommen von heterogenen Studienergebnissen erklären könnte. In den Jahren dazwischen wurden viele weitere Ergebnisse und Meinungen diesbezüglich hervorgebracht und diskutiert. (78) In dieser Literaturrecherche wurden einige Studien ausgewählt, die diese gegensätzlichen Standpunkte verdeutlichen sollen. *Tabelle 9* liefert einen Überblick über diese ausgewählten Studien.

Tabelle 9: Ausgewählte Studien, die den Zusammenhang zwischen Schlaganfall-Lokalisation und Post-stroke Depression untersuchten (PSD = Post-stroke Depression)

Studiendaten	Studienergebnisse	
Alajbegovic et. al. (2014); (40) 210 Probanden/-innen	Höhere Depressionsraten bei Patienten/-innen mit Schlaganfall in der medialen, linken Hemisphäre (63% der depressiven Schlaganfallpatienten/-innen hatten die Läsion in der linken Hemisphäre)	
Rajashekaran et. al. (2013); (79) 62 Probanden/-innen	Linksseitige kortikale und subkortikale Infarkte zeigten eine statistisch signifikante Assoziation mit PSD, bei 28 Patienten/-innen wurde eine PSD diagnostiziert (19 davon hatten linksseitige Läsionen)	
Studiendaten	Studienergebnisse	Besonderheiten, Limitationen
Wongwandee et. al. (2012); (80) 39 Probanden/-innen	linksseitige Schlaganfälle wurden mit früh einsetzenden Depressionen assoziiert	HAMD-Skala wurde zwei Wochen nach dem Schlaganfall verwendet um eine Depression zu diagnostizieren
Yu et. al. (2004); (81) Meta-Analyse; 52 Studien (3.668 Pat.)	schwache Beziehung zwischen Post-stroke Depression und Läsionen der rechten Hemisphäre	Aphasische Patienten/-innen wurden aus der Studie ausgeschlossen
Wei et. al. (2015); (82) Meta-Analyse; 43 Studien (5.507 Pat.)	Zusammenhang zwischen Läsionen in der rechten Hemisphäre und Post-stroke Depressionen	Meta-Analyse mit Studien, die die subakute Schlaganfallphase (1-6 Monate) analysierten
Ilut et. al. (2017); (83) Beobachtungsstudie; 82 Probanden/-innen	Erhöhtes Risiko für eine PSD bei Insult in Basalkernen, bei mehreren Läsionen, in der li. Hemisphäre oder im Frontallappen	Der Schweregrad des Schlaganfalls könnte mit dem Schweregrad der Depression zusammenhängen
Nickel et. al. (2017); (84) Review aus 12 ausgewählten Studien	Kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Läsionsort und Post-stroke Depression herstellbar	Die analysierten Studien weisen häufig zu kleine Stichproben und methodische Einschränkungen auf
Ibrahimagic et. al. (2019); (78) 40 Probanden/-innen	In Bezug auf den Ort des ischämischen Schlaganfalls gab es keine signifikanten Unterschiede im Ausmaß der Depression	Aphasiker/-innen und Patienten/-innen mit psychischen Problemen in der Vorgeschichte wurden ausgeschlossen
Wei et. al. (2016); (85) 368 Probanden/-innen	Das Auftreten von Post-stroke Depressionen hängt nicht mit dem Ort der Läsion zusammen	Läsionen im Frontallappen sind jedoch mit Post-stroke-Emotionaler-Inkontinenz assoziiert (PSEI)
Shi et. al. (2014); (86) 1.067 Probanden/-innen	Frontallappenläsionen sind signifikant mit persistierender Post-stroke Depression assoziiert	Patienten/-innen mit schweren kognitiven Einschränkungen wurden ausgeschlossen
Shi et. al. (2017); (87) 30 Probanden/-innen	Präfrontal- limbisches System stark mit Post-stroke Depressionen assoziiert	Abnahme der grauen Substanz im präfrontalen- und motorischen Kortex und im limbischen System

Metoki et. al. (2016); (88) 421 Probanden/- innen	Infarkte im Bereich des Frontal- und Temporallappens sind signifikant mit depressiven Symptomen assoziiert	Depressive Symptome wurden am zehnten Tag des Krankenhausaufenthalts bestimmt
---	---	---

Diese Studien liefern unterschiedliche Ergebnisse, wobei folgende ein Übergewicht einnehmen:

- In einigen Studien dürften Schlaganfälle in der **linken Hemisphäre** mit depressiven Symptomen nach Schlaganfällen assoziiert sein. (siehe Tabelle 9)
- Andere Studien zeigten jedoch **keinen signifikanten Zusammenhang** zwischen Ort der Läsion und Post-stroke Depression. (siehe Tabelle 9)
- Weitere Studienergebnisse berichten, dass **Frontallappenläsionen** mit früh einsetzenden Depressionen nach Schlaganfällen assoziiert sind. *Tabelle 9* zeigt auch drei Studien, die den Risikofaktor „*Frontallappenläsion*“ verdeutlichen sollen. Die Schädigung komplexer ZNS-Netzwerke im Bereich des Frontallappens, wie z.B. im orbitalen oder medialen präfrontalen Kortex, scheint eine zentrale Rolle bei der Entwicklung von Depressionen nach Schlaganfällen zu spielen.

Vereinzelt wird auch ein Zusammenhang mit „*Läsionen in der rechten Hemisphäre*“ hergestellt (z.B. Yu et. al.; 2004 und Wei et. al.; 2015), was jedoch in der übrigen Literatur wenig Bestätigung findet.

Zusätzlich wird der Dysfunktion des limbisch-kortikal-striatal-pallidal-thalamischen Netzwerkes (LCSPT) eine bedeutende Rolle zugeschrieben. (86,89) Auch Stoffwechseleränderungen (z.B. Ablagerung von Metaboliten) im Frontallappen nach Schlaganfällen können an der Pathophysiologie der Post-stroke Depression beteiligt sein. (86) Bereits nach den ersten Tagen des Krankenhausaufenthaltes konnten depressive Symptome diagnostiziert werden, wie z.B. in der Studie von Metoki et. al. (2016). Patienten/-innen mit Schlaganfallläsionen im Frontallappen sollten also sehr sorgfältig und zeitnahe auf depressive Symptome untersucht

werden, da hier nicht nur ein starker Zusammenhang besteht, sondern auch früh einsetzende Depressionen charakteristisch sind. (88)

Zusammenfassend stellt sich heraus, dass hinsichtlich der Assoziation von Schlaganfall-Lokalisation und der Entstehung von Post-stroke Depressionen, v.a. in Anbetracht der vielen Studien, kein klares Muster erkennbar ist. Es zeigt sich jedoch eine Tendenz, dass Patienten/-innen mit Läsionen in stärker frontal gelegenen Gehirnregionen und in den Basalganglien anfälliger für Post-stroke Depressionen sind. Möglicherweise sind auch Läsionen der linken Hemisphäre eher prädisponiert für die Entwicklung depressiver Symptome. Methodische Einschränkungen, eingeschränktes Wissen über die exakte Ausbreitung der Läsion und verschiedene Ausschlusskriterien (z.B. von aphasischen Patienten/-innen) können u.a. zu diesen Widersprüchen führen. (84) Neben der neurologischen Funktion der Läsionsstelle spielt womöglich auch der individuelle Kompensationsmechanismus des Gehirns eine wichtige Rolle. (90)

3.1.2 Neuroplastizität und „brain-derived-neurotrophic-factor“ (BDNF)

Der „*brain derived neurotrophic factor*“ (BDNF) ist nicht der einzige, jedoch einer der wichtigsten neurotrophen Wachstumsfaktoren des ZNS bei Wirbeltieren. Er weist eine hohe Expression im menschlichen, erwachsenen Gehirn (v.a. in der Großhirnrinde, im Vorderhirn und im Hippocampus) auf. Die Hauptfunktion vom BDNF besteht darin, bestehende Synapsen zu regulieren. Somit steht dieser Wachstumsfaktor in einer engen Beziehung mit dem Phänomen der neuronalen Plastizität. Die Wirkung auf die Synapsen beruht auf den unterschiedlichen Neurotrophin-Rezeptoren (z.B. TrkB und p75), die darauf folgend komplexe, nachgeschaltete Signalkaskaden auslösen. Die synergistischen Wechselwirkungen zwischen neuronaler Aktivität und synaptischer Plastizität durch den BDNF machen diesen Faktor zu einem idealen und essenziellen Regulator cerebraler Prozesse. Eine sehr wichtige Rolle wird dem BDNF auch bei der Regulierung und der Prägung des Hippocampus und des Langzeitgedächtnisses zugeschrieben. Störungen im BDNF-Signalweg können zur Pathogenese einiger Krankheiten beitragen, wie u.a. der Alzheimer-Krankheit, Chorea Huntington oder auch der Depression. Außerdem ist ein erniedrigter BDNF Serum-Spiegel nicht nur mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle assoziiert, sondern auch mit einem schlechteren funktionellen Outcome und einer erhöhten Mortalität nach Schlaganfällen. (91)

Da Astrozyten eine Vielzahl von neurotrophen Faktoren ausscheiden, u.a. BDNF und Fibroblastenwachstumsfaktor 2 (FGF-2), welche auch am Umbau von neuronalen Synapsen beteiligt sind, könnten Astrozytenfunktionsstörungen eine wichtige Funktion bei der Entstehung einer Post-stroke Depression spielen. (4)

Ein therapeutisches Eingreifen in diesen BDNF-Pfad stellt also eine Option dar, neurologische und psychiatrische Erkrankungen zu beeinflussen. (92) Bei der Post-stroke Depression ist der BDNF Serum-Spiegel nachweislich verringert und somit kann es zu synaptischen Veränderungen und einer verminderten Regeneration u.a. im präfrontalen Kortex und im Hippocampus kommen, was eine depressive Störung zur Folge haben kann. (15) Dieses Erklärungsmodell trifft man in der Literatur bezüglich Post-stroke Depressions-Entstehung sehr häufig an.

Viele Studien untersuchten bereits den Zusammenhang zwischen dem BDNF Serum-Spiegel und der Entwicklung einer Post-stroke Depression. Multivariate Analysen berichten, dass Patienten/-innen mit akuten ischämischen Schlaganfällen, bei denen bei der Aufnahme ein erniedrigter BDNF Serum-Spiegel festgestellt wurde, drei Monate nach dem Schlaganfall ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Post-stroke Depression aufwiesen. Mittels ELISA wurde der BDNF Serum-Spiegel bei der Aufnahme der Schlaganfallbetroffenen in das Akutkrankenhaus bestimmt. Auch wenn andere Studien, wie u.a. die Meta-Analyse von *Noonan et al (2013)* (93), diesen Zusammenhang bestätigen, gibt es häufig Limitationen, die diese Ergebnisse inkonsistent erscheinen lassen. Bei der Untersuchung von depressiven Episoden wurden wichtige Faktoren wie u.a. Armut, mangelnde soziale Unterstützung, familiäre Gewalt oder ein erhöhter Lebensstress häufig vernachlässigt. Weiters wurde der BDNF Serum-Spiegel manchmal nur in der akuten Phase des Schlaganfalls gemessen, somit ist eine Veränderung über die Zeit häufig nicht beurteilbar. (94) *Noonan et al. (2013)* postulierten unter der Analyse von 33 Studien, dass neben der Herunterregulierung von neurotrophen Faktoren auch die Apoptose und Nekrose von glialen und endothelialen Zellen mit der Entstehung einer Post-stroke Depression in Verbindung gebracht werden können. Therapien, die den Blutfluss und die Konzentration neurotropher Faktoren in den von den Schlaganfällen geschädigten Hirnarealen erhöhen, könnten vielversprechende Ergebnisse liefern. (93)

Die Betroffenen könnten auch bereits vor dem Schlaganfall über erniedrigte BDNF Serum-Spiegel verfügen, was sie insgesamt anfälliger für depressive Symptome macht. Die Folgen des Schlaganfalls (z.B. hypoxisch geschädigte Gehirnareale) können dann in weiterer Folge wiederum eine Herabregulierung neurotropher Faktoren bewirken. (95)

Die meisten Studien, die Einzelnukleotid-BDNF-Polymorphismen bei Schlaganfallpatienten/-innen analysierten, fokussierten sich auf die Genvariante *rs6265*. Diese führt zu einem Wechsel von Valin zu Methionin im Vorläuferprotein (*Val66Met-Polymorphismus*). Zu diesem Polymorphismus im *BDNF-Gen* existieren in der Literatur verschiedene Meinungen bezüglich Auswirkung auf den BDNF Serum-Spiegel. Nachfolgend wurde bei einigen Patienten/-innen eine Abnahme der BDNF-Aktivität bzw. eine abnorme Sekretion beobachtet. (91) Andere Studien berichten jedoch über keine Assoziation des *Val66Met-Polymorphismus* mit einer Post-stroke Depression und stellen keinen Zusammenhang mit dem Rehabilitationserfolg her. (96,97)

Table 10: Ausgewählte Studienergebnisse bezüglich Auswirkungen des *Val66Met-Polymorphismus* auf den BDNF Serum-Spiegel

Studie	Auswirkungen des <i>Val66Met-Polymorphismus</i> auf den BDNF Serum-Spiegel und folglich auf die neuronale Plastizität
<i>Zhou et. al. (2011); (96)</i>	BDNF Serum-Spiegel Verringerung nicht nachweisbar, zwei Messzeitpunkte (sieben Tage und 3-6 Monate nach dem Schlaganfall)
<i>Kotlega et. al. (2017); (91)</i>	<i>Val66Met-Polymorphismus</i> mit einer verringerten BDNF-Aktivität assoziiert, Tendenz zur Entwicklung depressiver Symptome nach Schlaganfällen
<i>French et. al. (2018); (97)</i>	Keine Auskunft über langfristiges funktionelles Outcome und depressive Symptome möglich (keine Veränderungen hinsichtlich des BDNF Serum-Spiegels nachweisbar)

Es gibt also nicht nur Tendenzen, dass dieses „*Met-Allel*“ mit schlechteren Prognosen und Ergebnissen, auch bezüglich des Auftretens von depressiven Symptomen nach Schlaganfällen, in Verbindung stehen dürfte, sondern es gibt auch konträre Studienergebnisse, die diese Behauptungen nicht bestätigen. (Table 10)

Soziale Isolation vor Schlaganfällen wird mit einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht. Wie sich soziale Isolation nach Schlaganfällen auf den Rehabilitationserfolg auswirkt, speziell bezüglich des Auftretens depressiver Symptome, ist auch für den therapeutischen Ansatz von Relevanz. Anhand von Untersuchungen an Mäusen wurden die subakuten (zwei Wochen nach dem Schlaganfall) und chronischen (sieben Wochen nach dem Schlaganfall) Auswirkungen sozialer Isolation auf das funktionelle Ergebnis und auf den BDNF Serum-Spiegel nach Schlaganfällen analysiert. Bei Mäusen, die unmittelbar nach dem Schlaganfall isoliert wurden, wurde eine Abnahme des BDNF festgestellt, was wiederum das depressive Verhalten verstärkte. (98) Soziale Wiedereingliederung spielt somit nicht nur in psychosozialer Hinsicht eine wichtige Rolle, sondern kann auch biologische Aspekte beinhalten. Der psychosoziale Aspekt wird in *Kapitel 3.2.2* genauer behandelt.

Die Behandlung mit dem Antidepressivum Fluoxetin zeigt positive Auswirkungen auf die depressive Symptomatik. Es konnte nach Verabreichung des Antidepressivums eine Erhöhung des neurotrophen Faktors BDNF im Gehirn beobachtet werden. Der zugrundeliegende Mechanismus ist jedoch noch weitgehend unklar. *Jin et. al. (2017)* stellten anhand von Untersuchungen an Mäusen fest, dass die Behandlung mit Fluoxetin das depressionsähnliche Verhalten von Post-stroke Depressions-Mäusen verringert und eine erhöhte Expression von BDNF im Hippocampus bewirkt. Eine Studie von *Chen et. al. (2015)* kommt zum selben Schluss. Den Ratten wurde sieben Tage nach dem iatrogen erzeugten Schlaganfall ein künstliches Lentivirus (bewirkt eine Überexpression von BDNF) injiziert, was zur Folge hatte, dass sie im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht nur einen erhöhten BDNF Serum-Spiegel aufwiesen, sondern auch die depressiven Symptome gelindert wurden. (99) Weiters bewirken SSRIs eine signifikant erhöhte Expression von BDNF-mRNA in Astrozyten, was darauf hindeutet, dass SSRIs auch dadurch antidepressiv wirken können, indem sie die BDNF-Synthese in den Astrozyten erhöhen. Amitriptylin fördert die Synthese und Freisetzung von BDNF, FGF-2 und vom „*glial derived neurotrophic factor*“ (GDNF), was sich folglich positiv auf die synaptische Plastizität auswirkt. (4)

Die Behandlung mit SSRIs kann eine bedeutsame Strategie zur Prävention von Post-stroke Depressionen darstellen, da SSRI positive Effekte auf die Regulierung

der BDNF-Expression ausüben dürften. Zusätzlich kann die Behandlung auch bei bereits bestehender Post-stroke Depression zu einer Linderung der Symptome führen. (100) Die gegenwärtigen Antidepressiva sind jedoch nicht spezifisch für die Therapie der Post-stroke Depression entwickelt. Durch die Kombination von Antidepressiva und der Regulierung der BDNF-Expression kann jedoch ein synergistischer Effekt erzielt werden und somit könnte dieser Ansatz ein wichtiger Bestandteil in der Behandlung von Post-stroke Depressionen werden. (95)

Auch die niederfrequente elektromagnetische Feldtherapie bewirkt eine Erhöhung der Wachstumsfaktoren (u.a. BDNF) und wirkt sich somit positiv auf die Neuroplastizität aus. Der erhöhte BDNF Serum-Spiegel korreliert wiederum mit erhöhten Werten im Barthel-Index und kann der Entstehung von Depressionen vorbeugen. (101) Positive Effekte auf die Regulation des BDNF Serum-Spiegels können sich auch durch aerobes Training einstellen. Es ist jedoch erforderlich, die optimalen Trainingstypen und -intensitäten zu bestimmen. Bewegung scheint sich unter dem Strich bei mäßiger Intensität in der chronischen Phase nach dem Schlaganfall positiv auf neurotrophe Faktoren auszuwirken. Hier kann bereits eine einzige, 30-minütige Einheit vorteilhafte Effekte erzeugen und den BDNF-Spiegel messbar erhöhen. Diesen Effekt könnte man sich neben der medikamentösen Behandlung und der sozialen Re-Integration auch zunutze machen. (102)

3.1.3 Veränderung neuronaler Schaltkreise nach Schlaganfällen

Untersuchungen bezüglich der „*Veränderung neuronaler Schaltkreise*“ im Zentralnervensystem nach Schlaganfällen betreffen sehr häufig das Ruhezustandsnetzwerk, oder auch „*Default Mode Network*“ (*DMN*) genannt. Dieses Netzwerk umfasst verschiedene Hirnregionen, die aktiviert werden, wenn keine äußeren Reize auf das menschliche Gehirn einwirken bzw. wenn das Gehirn keine zielgerichteten Aktivitäten ausübt. (103) Zu den genannten Hirnregionen zählen u.a. der Hippocampus, der mediale präfrontale Kortex, der hintere Gyrus cinguli und der bilaterale Temporallappen. (4) Es ist für den introspektiven Zustand, auch Selbstbeobachtung genannt, verantwortlich. Die funktionelle Konnektivität dieses Netzwerkes ist im Erwachsenenalter am stärksten, während sie im Kindesalter und bei älteren Menschen am schwächsten ist. Die kognitive Funktion korreliert positiv mit der funktionellen Konnektivität des *DMN*. (103) Mittels funktionellem MRT im Ruhezustand (*rs-fMRI*) können die Funktionen neuronaler Netzwerke indirekt durch

Signalveränderungen widergespiegelt werden. In den letzten Jahren ist diese Methode auch zur Erforschung von neurologischen und psychiatrischen Krankheiten wie u.a. der Post-stroke Depression vermehrt zum Einsatz gekommen. Es hat sich gezeigt, dass im Ruhezustand bei der Post-stroke Depression eine Anomalie in bestimmten Hirnnetzwerken (u.a. des *DMN*) vorliegt und diese somit einen wichtigen neuropathologischen Mechanismus bei der Entstehung einer Post-stroke Depression spielen könnte. (4,104) Neben dem *DMN* wurden auch bei zwei weiteren Netzwerken Veränderungen der funktionellen Konnektivität festgestellt, und zwar im kognitiven Kontrollnetzwerk (*CCN*) und im affektiven Netzwerk (*AN*). Diese Veränderungen könnten ebenso mit der Entwicklung einer Post-stroke Depression in der subakuten Phase nach dem Schlaganfall in Verbindung stehen. (105)

Zhang et. al. (2014) postulierten beispielsweise, dass Post-stroke Depressions-Patienten/-innen im Vergleich zu Kontrollpatienten/-innen ohne depressive Symptomatik eine veränderte funktionelle Konnektivität im *DMN*, das auch an der emotionalen Kontrolle beteiligt ist, aufweisen. Die Bildgebung wurde mittels funktionellem MRT durchgeführt. Es konnten Veränderungen im rechten frontalen Gyrus, im linken temporalen Gyrus sowie im anterioren cingulären Gyrus festgestellt werden und es ergab sich eine signifikante Korrelation mit einem erhöhten Hamilton-Depressions-Score, der den Schweregrad der Depression widerspiegelt. (106) Eine weitere Analysemethode stellt die Untersuchung der regionalen Homogenität (ReHo) mittels MRT dar. Eine verringerte ReHo des hinteren cingulären Kortex könnte, neben dem Rückgang kognitiver Fähigkeiten, auch an der Entwicklung depressiver Symptome nach Schlaganfällen beteiligt sein. (107)

Diese Theorie, die eine Veränderung komplexer neuronaler Schaltkreise nach Schlaganfällen beinhaltet, liefert neue Einblicke in mögliche Entstehungsmechanismen von Post-stroke Depressionen und bietet auch ein alternatives Erklärungsmodell, das von regionalen, cerebralen Strukturschäden abweicht. (108)

3.1.4 Monoaminerge Dysregulation infolge cerebraler Ischämien

Noradrenerge und serotonerge Neuronen des Gehirns sind an der emotionalen Regulation beteiligt. Diese Neuronen sind im Hirnstamm lokalisiert und projizieren

beinahe in das gesamte Gehirn. Die Axone passieren u.a. den Hypothalamus, die Basalganglien, das Corpus callosum und die Corona radiata und enden schließlich in kortikalen Strukturen, u.a. dem präfrontalen Kortex. (4) Die neuronalen Monoamin-Netzwerke können in zwei Abschnitte unterteilt werden, in das „Katecholamin-Netzwerk“ (Noradrenalin und Dopamin) und in das „Serotonin-Netzwerk“ (Serotonin). Sie weisen eine enge funktionelle und anatomische Beziehung auf und können affektive Symptome beeinflussen. (109) Eine verminderte Konzentration von Monoamin-Neurotransmittern wie Noradrenalin (NA), Serotonin (5-HT) und Dopamin (DA) könnte u.a. für die depressiven Symptome nach Schlaganfällen verantwortlich sein. Weiters gibt es Assoziationen mit Schlafstörungen, Angststörungen und auch Suizidversuchen. Im Zuge eines Schlaganfalls können noradrenerge, serotonerge oder dopaminerge Bahnen des Gehirns geschädigt werden und somit kann es in weiterer Folge zu pathologisch veränderten Konzentrationen jener Neurotransmitter im Gehirn kommen. (4) Diese Hypothese ist ein gängiges Erklärungsmodell für die Entstehung von Post-stroke Depressionen.

Zu beachten ist, dass es nach Schlaganfällen durch rezeptorvermittelte Rückkopplungsmechanismen nicht nur zu einem Abfall der Monoamin-Konzentrationen kommen kann, sondern auch zu einem Anstieg. Die Monoamine werden in den Hirnstammkernen synthetisiert und anschließend erfolgt, wie bereits erwähnt, eine Projektion in verschiedene Gehirnareale. Daher ist anzunehmen, dass eine Schädigung der Hirnstammkerne (wie z.B. nach einem Hirnstamminfarkt) zu einer Verringerung der Monoamin-Konzentrationen führen kann und eine Schädigung in den kortikalen Strukturen, aufgrund des Rückkopplungsmechanismus, eine Erhöhung bewirken kann. Deshalb ist es wichtig, läSIONSbedingte Änderungen in beide Richtungen zu bewerten, da ein Abbau der genannten Monoamine nicht als alleinige Ursache für die Entstehung von depressiven Symptomen nach Schlaganfällen, hinsichtlich der sogenannten „Amin-Hypothese“, betrachtet werden darf. (109)

Bereits in den 90er Jahren postulierten *Bryer et. al. (1992)*, dass Patienten/-innen mit einer Post-stroke Depression signifikant niedrigere Konzentrationen des Serummetaboliten CSF 5-Hydroxyindolyllessigsäure (5-HIAA) im Liquor cerebrospinalis aufweisen als nicht depressive Schlaganfallpatienten/-innen und

gesunde Probanden/-innen. 5-HIAA stellt einen Metabolit von Serotonin dar und kann zur Berechnung des Serotoninspiegels herangezogen werden. Serotonerge Mechanismen scheinen also mit einer Post-stroke Depressions-Entwicklung assoziiert zu sein. (110) Eine aktuellere Studie von *Ji et. al. (2014)* konnte diese Ergebnisse anhand eines Rattenmodells bestätigen. Neben den NA und 5-HT Konzentrationen war auch die DA-Konzentration bei Ratten mit Post-stroke Depressionen im Frontallappen und auch im Hippocampus im Vergleich zur Kontrollgruppe verringert. Zusätzlich wurde das Expressionsniveau vom Fibroblastenwachstumsfaktor 2 (FGF-2), der wie bereits in *Kapitel 3.1.2* erwähnt eine wichtige Rolle bei der synaptischen Plastizität spielt, untersucht. Bei Post-stroke Depressions-Ratten wurde eine signifikant verminderte Expression im Frontallappen im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet. Im Hippocampus konnte dieses Ergebnis nicht beobachtet werden. (111)

Weiters wurde das Auftreten von Post-stroke Depressionen mit dem Neurotransmitter Glutamat (Glu) assoziiert. Die durch den Schlaganfall entstehende Hypoxie verursacht eine ATP-Abnahme und eine Erhöhung der Membranpermeabilität. Aufgrund des Energiemangels kommt es zu einer Wiederaufnahmestörung der exzitatorischen Aminosäure Glutamat, die sich im synaptischen Spalt ansammelt und u.a. ein Hirnödem zur Folge haben kann. In weiterer Folge führt dies zu einer Übererregbarkeit, einer Degeneration und zur Nekrose von Neuronen. Im Frontallappen ist bei Post-stroke Depressions-Patienten/-innen häufig ein veränderter Glutamat-Spiegel nachweisbar, was sich in erhöhten Punktezahlen in der HAMD widerspiegelt. (112) Dass depressive Betroffene nach Schlaganfällen erhöhte Glutamat-Spiegel ausweisen, die mittels MRT-Spektroskopie detektiert wurden, postulierten auch *Weng et. al. (2012)*. (113)

Wie bereits im *Kapitel 2.1.10* erläutert wurde, bewährt sich bezüglich der Behandlung und Vorbeugung von „*monoaminergen Dysregulationen*“ nach Schlaganfällen der Einsatz von Antidepressiva, wobei v.a. die SSRIs zum Einsatz kommen. (63)

3.1.5 *Inflammatorische Mechanismen im ZNS nach Schlaganfällen*

Symptome einer Post-stroke Depression werden häufig mit komplexen Entzündungsvorgängen im Gehirn in Verbindung gebracht und diskutiert. (114) Die

sogenannte „Zytokinhypothese“ besagt, dass das Auftreten von depressiven Symptomen nach Schlaganfällen mit einer Aktivierung von immunologischen Prozessen zusammenhängen könnte, was folglich eine vermehrte Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen (IL-1 β , IL-6, IL-18 und TNF- α) in den Astrozyten und in den Mikrogliazellen bewirkt. (115) Das Expressionsniveau von IL-6 und TNF- α ist bei Patienten/-innen mit einer Post-stroke Depression im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant erhöht, postulierten *Mu et. al. (2018)* in einer retrospektiven Analyse. (116)

Proinflammatorische Zytokine beeinflussen die Aktivität und Synthese von wichtigen Neurotransmittern wie Serotonin, Noradrenalin und Dopamin. Zwei Schlüsselenzyme, die für die Synthese der genannten Monoamine von Bedeutung sind (*Indolamin-2,3-dioxygenase* und *Tetrahydrobiopterin*), werden durch diese Zytokine beeinflusst und es entsteht eine Abnahme der Neurotransmitter-Konzentration (es kommt aufgrund einer Hochregulierung des Enzyms *Indolamin-2,3-dioxygenase* zu einer erhöhten Verstoffwechslung von Tryptophan, einer Vorstufe von Serotonin). Zusätzlich bewirken die proinflammatorischen Zytokine eine verstärkte Wiederaufnahme der Monoamin-Neurotransmitter aus dem synaptischen Spalt, was ebenfalls, wie bereits in *Kapitel 3.1.4* erläutert, depressive Symptome begünstigen kann. (114)

Weiters kann es aufgrund der Entzündungsreaktion zu folgenden pathologischen Mechanismen kommen, die ebenfalls depressive Symptomatiken begünstigen können:

- beeinträchtigte Regeneration von Nervengewebe
- beschleunigte Neurodegeneration
- pathologisch erhöhter Metabolitenspiegel (Abbauprodukte) (4)

Ein möglicher pathophysiologischer Mechanismus, der eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Post-stroke Depressionen spielen könnte, ist in *Abbildung 3* dargestellt und darauf folgend beschrieben.

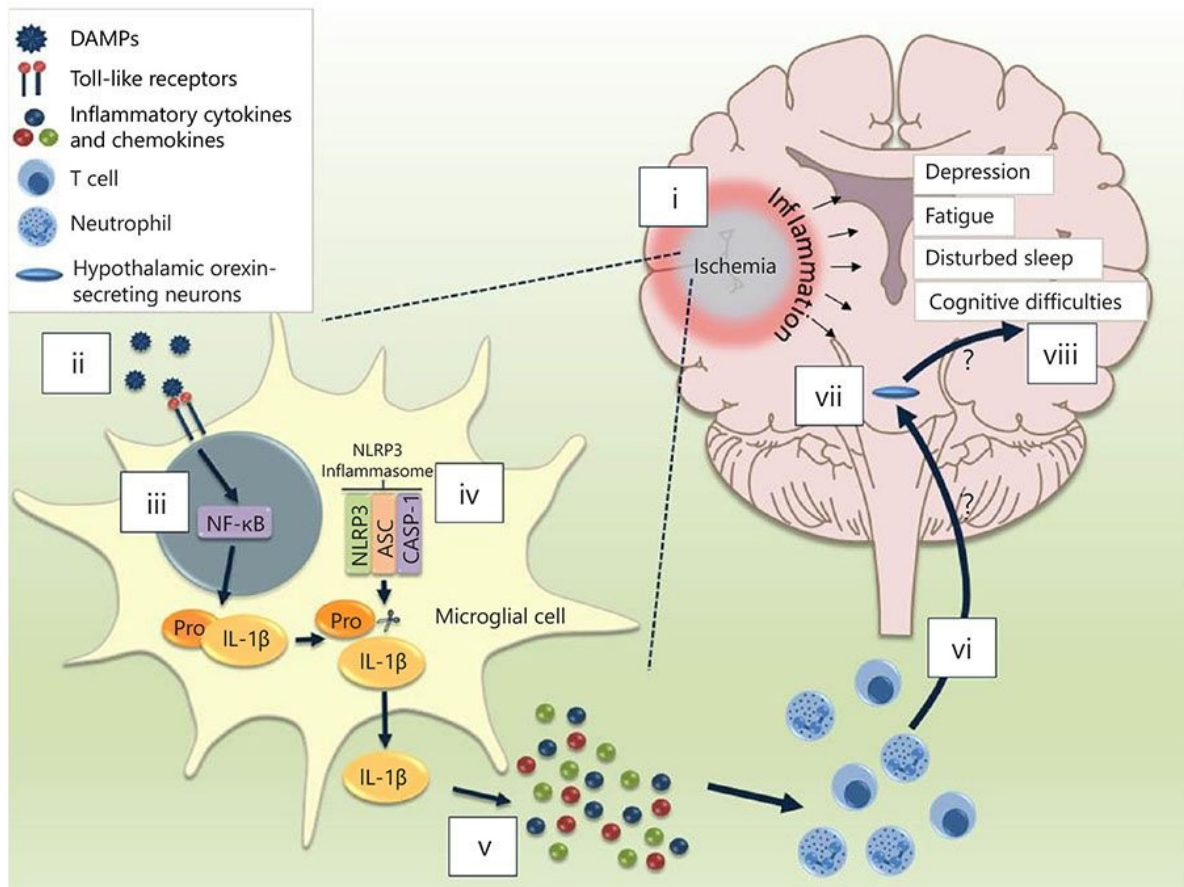


Abbildung 3: Pathophysiologisches Erklärungsmodell bezüglich "neuroinflammatorischer Mechanismen" nach Schlaganfällen, bezogen auf die Entwicklung depressiver Symptome (mit freundlicher Genehmigung vom Originalverleger „S. Karger AG“, eingeholt am 09.01.2020) (114)

Schlaganfälle bewirken einen Sauerstoffmangel in den betroffenen Gebieten. In weiterer Folge kommt es zu einer Abnahme der ATP-Produktion und schließlich zu Zellschäden bis hin zum Zelltod. Die nun aus den nekrotischen Zellen freigesetzten „Damage-associated molecular patterns“, auch „DAMPs“ genannt, werden von *Toll-like Rezeptoren* (die sich u.a. an der Oberfläche von Mikrogliazellen befinden) erkannt und gebunden. Diese Bindung initiiert die NF-κB-Signalkaskade, wodurch die Synthese vom proinflammatorischen Zytokin (pro-IL-1β) induziert wird. Ein spezielles Inflammasom (NLRP3) wandelt diese Vorstufe dann in das reife IL-1β um. Die Signalkaskade nimmt ihren Lauf und es werden nach der Sezernierung des reifen Zytokins in den extrazellulären Raum weitere proinflammatorische Zytokine und Chemokine exprimiert (z.B. IL-6, TNF-α, NO und reaktive Sauerstoffspezies). Dies löst in weiterer Folge eine Einwanderung von Immunzellen in das Gehirn aus. Neben den bereits erwähnten Veränderungen der Monoamin-Konzentrationen

bewirken diese Entzündungsreaktionen im Gehirn auch eine Abnahme der Orexin-Sekretion im Hypothalamus. Eine Verminderung dieses Neuropeptids, das u.a. an der Regulierung der Vigilanz beteiligt ist, kann auch an der Entstehung depressiver Symptomatiken beteiligt sein. (114)

Mikrogliazellen können zwei Polarisationszustände annehmen (M1 und M2). Der M1-Zustand fördert die Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen und begünstigt somit die Neurotoxizität. M2 bewirkt das Gegenteil, in dem entzündungshemmende und neurotrophe Mediatoren freigesetzt werden. Fluoxetin und Citalopram hemmen die M1-Polarisation und verbessern die M2-Polarisation und fördern somit die Reparatur von geschädigtem Gewebe, was einen antidepressiven Effekt zur Folge haben kann. (117) Darüber hinaus hemmen entzündungsfördernde Zytokine die Neurogenese im Hippocampus, was ebenfalls das Einsetzen und Fortbestehen einer Post-stroke Depression begünstigen kann. (118) *Yang et. al. (2016)* stellten fest, dass ein erhöhter CRP-Serumspiegel (C-reaktives Protein) bei der Akutaufnahme im Krankenhaus nach einem Schlaganfall mit einer Depression nach sechs Monaten assoziiert ist. (119)

Es gibt jedoch auch Studien, z.B. jene von *Pietra Pedroso et. al. (2016)*, die in der Verwendung von Biomarkern (u.a. Zytokine) zur Post-stroke Depressions-Diagnostik kein diagnostisches Potenzial sehen und somit den Einsatz von Biomarkern nicht empfehlen. (120) Unter dem Strich muss die Komplexität dieser neuroinflammatorischen Mechanismen hervorgehoben werden. Sie können in den Neurotransmitter-Metabolismus, in neuroendokrine Funktionen und auch in Prozesse der synaptischen Plastizität einwirken. Sich in Zukunft auch mit Anti-Zytokin-Modulatoren und antiinflammatorischen Therapien zu beschäftigen, könnte trotz dieser Komplexität ein weiterer therapeutischer Ansatz sein. (66)

3.1.6 Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

In diesem Abschnitt geht es vorwiegend um die Fehlregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) nach Schlaganfällen, welche in der Literatur häufig mit dem Einsetzen und Fortbestehen von Post-stroke Depressionen in Verbindung gebracht wird. Da neuronale Entzündungsmechanismen nach Schlaganfällen ein wichtiger Auslöser für die

Dysregulation dieser Achse sein können, gibt es hier Zusammenhänge mit den im *Kapitel 3.1.5* thematisierten „*inflammatorischen Mechanismen*“. Vereinfacht gesagt aktivieren die nach einem Schlaganfall vermehrt synthetisierten proinflammatorischen Faktoren die HPA-Achse, was zu einer übermäßigen Sekretion von Adrenocorticotropin (ACTH) aus der Hypophyse und Glucocorticoiden (Cortisol) aus der Nebennierenrinde führt. (4) Ein Überschuss von Cortisol kann sich im ZNS nun folgendermaßen auswirken:

- Neurotoxische Wirkungen
- Eingeschränkte Regeneration von geschädigtem Nervengewebe (v.a. Hippocampusneuronen)
- Verringerte Neuroplastizität im präfrontalen Kortex (118)

Weiters bewirkt ein erhöhtes Plasma-Cortisol eine Hochregulierung des Enzyms *Tryptophan-Pyrrolase*, die Tryptophan (5-HT Vorläufer) und Tyrosin (NA Vorläufer) vermehrt im Blut abbaut. Dadurch kommt es darauf folgend wieder zu einem Rückgang der Monoamin-Neurotransmitter. (4)

Bei Post-stroke Depressions-Patienten/-innen sind höhere Dexamethason-Dosierungen notwendig, um eine ACTH und Cortisol-Unterdrückung zu erreichen, was auf eine Verschiebung der Dosis-Wirkung-Kurve schließen lässt. Dieser Befund stützt die Ansicht, dass negative Rückkopplungsmechanismen durch Glucocorticoidrezeptoren (GR), an die Dexamethason bindet, bei Patienten/-innen mit einer Post-stroke Depression beeinträchtigt sind. (121)

Diese HPA-Achsen-Deregulierungen und die dadurch entstehenden erhöhten Cortisolwerte gehen mit einem schlechteren funktionellem Outcome und einem höheren Risiko für die Entstehung einer Post-stroke Depression einher, als dies bei Schlaganfallbetroffenen ohne derartige Veränderungen der Fall ist. Gleichzeitig bestehen Assoziationen mit einer erhöhten Mortalität. (122) Weiters ist Hypercortisolismus mit einer schwer ausgeprägten Post-stroke Depression drei Monate nach dem Schlaganfall assoziiert. (123)

Bezüglich der Möglichkeit des therapeutischen Eingreifens wurde auch das Polyphenol Trans-Resveratrol untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass dieses Polyphenol die Folgeschäden der fokalen Ischämie begrenzen kann, sich positiv auf

kognitive Eigenschaften auswirken kann und zum Teil auch der Dysregulation der HPA-Achse entgegenwirken könnte. Weitere Studien sind diesbezüglich jedoch notwendig. (124)

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass zumindest bei Untergruppen von Schlaganfallbetroffenen HPA-Achsen-Dysregulationen mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer Post-stroke Depression einhergehen könnten.

Beteiligung von Cannabinoid-Rezeptoren bei der Entstehung von Post-stroke Depressionen:

Wang et. al. (2016) untersuchten anhand von Ratten den Einfluss von Cannabinoid-Rezeptoren (CB-Rezeptoren) im Hypothalamus auf die Modulation von depressionsähnlichem Verhalten nach Schlaganfällen. Post-stroke Depressions-Ratten wiesen eine verminderte Expression des CB1-Rezeptors im ventralen medialen Hypothalamus (VMH) auf, was auf den CB2-Rezeptor nicht zutraf. Zudem verringerte eine Injektion von CB2-Rezeptoragonisten in den VMH die depressive Symptomatik. Die Autoren kamen zum Schluss, dass eine verminderte CB1-Rezeptorexpression mit der Entwicklung einer Post-stroke Depression assoziiert sein kann und der CB2-Rezeptor ein potenzielles therapeutisches Ziel für die Behandlung von Post-stroke Depressionen sein könnte. (125)

3.1.7 Zusammenhang zwischen Vitamin D und Post-stroke Depressionen

Dass niedrige Vitamin D Serum-Spiegel Depressionen begünstigen können (bei Nicht-Schlaganfall Patienten/-innen), ist wissenschaftlich bereits gut dokumentiert. (126) Studien, die sich mit Entstehungsmöglichkeiten von Post-stroke Depressionen beschäftigen, postulieren auch einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vitamin D Serum-Spiegel und der Häufigkeit von depressiven Symptomen nach Schlaganfällen. In den Wintermonaten (Dezember bis Mai) treten häufiger Post-stroke Depressionen auf als in den Sommermonaten (Juni bis November). In den Wintermonaten ist mit niedrigeren Vitamin D Serum-Spiegeln zu rechnen, was wiederum mit einer erhöhten Anfälligkeit für depressive Symptome assoziiert ist. Erhöhte Werte in der HAMD bestätigen diese Annahme. Es scheint also eine deutliche saisonale Variation bezüglich des Auftretens von Post-stroke Depressionen zu geben. (127)

Eine Studie von *Ren et.al. (2016)* untersuchte den Zusammenhang zwischen erniedrigtem Vitamin D Serum-Spiegel und dem Auftreten von Post-stroke Depressionen nach akuten ischämischen Schlaganfällen, wobei dieser Vergleich zwischen einer männlichen Rauchergruppe und einer männlichen Nichtrauchergruppe durchgeführt wurde. Es nahmen 116 Raucher und 78 Nichtraucher an der Studie teil (insgesamt 194 Männer). Die depressiven Symptome wurde mit der HAMD erfasst (> 7 Punkte). Der Vitamin D Serum-Spiegel war in der Rauchergruppe signifikant niedriger als in der Nichtrauchergruppe. Dieses Ergebnis korreliert mit den depressiven Symptomen in den jeweiligen Gruppen. Während in der Nichtrauchergruppe 11,5% an depressiven Symptomen erkrankten, waren es in der Rauchergruppe bereits 23,3%. Unter dem Strich scheinen also höhere Raten an Depressionen in Rauchergruppen nach akuten ischämischen Schlaganfällen mit niedrigeren Vitamin D Serum-Spiegeln in Verbindung zu stehen. (126)

Erniedrigtes Vitamin D ist auch ein Risikofaktor für cerebrovaskuläre Ereignisse. Dieser Zustand kann eine systemische entzündliche Aktivierung zur Folge haben und somit zur Arteriosklerose, endothelialer Dysfunktion oder auch zu einer Thrombosebildung führen. Dies kann wiederum in einen ischämischen Schlaganfall münden. (128)

Ob nun die Supplementierung von Vitamin D sinnvoll ist, ist noch unklar. Gegenstand der Forschung ist zurzeit, ob Vitamin D zur Genesung nach einem Schlaganfall beitragen kann (z.B. durch neuroprotektive Eigenschaften oder durch die Verringerung des Infarktolumens). Der Vitamin D Serum-Spiegel könnte auch nur ein indirekter Marker und Ausdruck einer komplexen systemischen Reaktion sein, der die schlechte gesundheitliche Situation widerspiegelt. (128) Auch wenn in diesem Bereich noch Forschung betrieben werden muss, kann dem Vitamin D als interessanter Biomarker bei der Entwicklung von Post-stroke Depressionen zurecht Aufmerksamkeit geschenkt werden. Neben der bereits erläuterten Assoziation zwischen niedrigen Vitamin D Serum-Spiegeln und dem Auftreten von Post-stroke Depressionen zeigte sich bei diesen Patienten/-innen sowohl ein schlechteres funktionelles Ergebnis bei Entlassung als auch ein erhöhtes Sterberisiko. Es wird auch über einen höheren Schweregrad des Schlaganfalls bei der Aufnahme berichtet. (127,128)

3.1.8 Genetische Aspekte bzgl. Post-stroke Depressionen

Die Depression und der Schlaganfall unterliegen einer multifaktoriellen Genese. Umweltfaktoren und genetische Aspekte spielen hierbei eine wichtige Rolle. Wenn ein Mensch eine ungewöhnlich stressige Herausforderung bewältigen muss, dann können genetische Variationen ein Maß für die Anfälligkeit oder Belastbarkeit vorgeben und damit auch auf die Psyche einwirken. Obwohl mittlerweile sehr viele Kandidatengene mit der Post-stroke Depression in Verbindung gebracht werden, ist bezüglich der genetischen Basis und dem Ausmaß der Beeinflussung der Gene auf die Entstehung noch wenig bekannt. (129) Dass jedoch eine vererbare genetische Komponente bei beiden Erkrankungen (Depression und Schlaganfall) existiert, ist bereits bekannt. Mögliche pathophysiologische Mechanismen, die beide Erkrankungen gemeinsam haben, sind u.a. eine Fehlregulierung des Immunsystems, erhöhter oxidativer Stress, Dysregulation des Lipid- und Lipoproteinstoffwechsels und Veränderungen der cerebrovaskulären Morphologie und Funktion. (5) Es gibt sehr viele Untersuchungen zu den unterschiedlichsten Genen und deren Polymorphismen. Im Folgenden werden nur die am häufigsten untersuchten Gene und die aktuellsten Studien (aus den letzten fünf Jahren) in die Recherche miteinbezogen. (129)

Eine aktuelle Analyse von *Fuying et. al. (2019)* zeigte, dass die Suszeptibilitätsgene *HTR3D* und *NEUROG3*, die erst kürzlich untersucht wurden, bei der Entstehung einer Post-stroke Depression Einfluss nehmen könnten. Es kann zu Störungen im Lipidsynthesevorgang und in der neuronalen synaptischen Übertragung kommen, worauf es folglich zu depressiven Symptomen bzw. zu einem erhöhten Schlaganfallrisiko kommen kann (beim pathologisch veränderten Lipidstoffwechsel gibt es Assoziationen sowohl zum Schlaganfall als auch zur Depression). Das Risikogen *NEUROG3* wird hauptsächlich im Hippocampus exprimiert, ihm könnte also eine wichtige Rolle bei der Post-stroke Depressionsentwicklung zukommen. Beide Gene (*HTR3D* und *NEUROG3*) werden auch mit der neuronalen Plastizität in Verbindung gebracht. (129)

Wie genetische Polymorphismen Einfluss auf die Entstehung einer Post-stroke Depression nehmen können, sieht man auch in der Betrachtung proinflammatorischer Zytokine, die auch in die Pathophysiologie der Post-stroke

Depression involviert sein können. Ihr Produktionsniveau wird durch die Transkriptionsaktivität genetischer Polymorphismen beeinflusst. (130)

Große Beachtung bei der Entstehung von Depressionen muss, wie bereits im *Kapitel 3.1.4* erwähnt, dem serotonergen System geschenkt werden. Polymorphismen der *5-HTT* Gene stehen im Mittelpunkt. Im homozygoten Modell ist eine eindeutige Assoziation zwischen *5-HTT*PLR Polymorphismen (Region in jenem Gen, das für den Serotonintransporter kodiert) und einem erhöhten genetischen Risiko für Post-stroke Depressionen, herstellbar. In heterozygoten und rezessiven Modellen ist ein um 50% geringeres Risiko zu erwarten. (131) Zurzeit werden auch Polymorphismen im „*angiotensin converting enzym*“-System (ACE) untersucht und in Verbindung mit der Post-stroke Depression gebracht. (5)

Zusätzlich können auch genetische Variationen der intrazellulären Signalübertragungswege bei der Entstehung von Post-stroke Depressionen beteiligt sein. Diese könnten somit bei der Regulierung der zugrundeliegenden Mechanismen eine Rolle spielen. Auch Polymorphismen des TrkB-Rezeptors, der einen Rezeptor für den BDNF darstellt, zeigen signifikante Wechselwirkungen mit depressiven Symptomen nach Schlaganfällen. Die Einzelnukleotid-Polymorphismen *rs1778929* und *rs1187323* in jenem Gen, das für den TrkB-Rezeptor kodiert, wurden von einer chinesischen Studie (*Zhou et. al.; 2015*) mit der Entstehung von Post-stroke Depressionen signifikant in Verbindung gebracht. Um diese Ergebnisse bestätigen zu können, sind weitere Studien notwendig. (117,132)

An der Entstehung und Aufrechterhaltung einer Post-stroke Depression kann auch der Transkriptionsfaktor NF-kappaB, welcher sich hauptsächlich in den B-Lymphozyten befindet und der eine wichtige Rolle bei der Immunantwort spielt, beteiligt sein. Durch dessen Aktivierung wird im Organismus eine Stressreaktion ausgelöst, was langfristig zu einer verminderten Neurogenese im adulten Hippocampus beitragen kann. Es wurde festgestellt, dass depressive Verhaltensweisen, die durch chronischen Stress verursacht werden, durch die „NF-kappaB-Signalübertragung“ vermittelt werden können. Die Verabreichung von NF-kappaB-Inhibitoren könnte ein neuer therapeutischer Ansatz sein, u.a. auch bei der Behandlung von Post-stroke Depressionen. Inwieweit dieser Faktor jedoch am kausalen Krankheitsprozess beteiligt ist, ist noch Gegenstand der Forschung. (118)

Gute Ergebnisse gibt es auch bei der Untersuchung von Polymorphismen bezüglich des Apolipoprotein E (ApoE). Der Polymorphismus *rs429358* scheint auch eine Rolle bei der Entstehung von Post-stroke Depressionen zu spielen. Es wurde eine signifikant verringerte regionale Blutflussrate im linken Temporallappen bei Patienten/-innen mit jenem Polymorphismus beobachtet. Daneben wurde der *rs429358*-Polymorphismus mit dem Schweregrad der Depression in Verbindung gebracht. Auch ein Anstieg des Gesamtcholesterins (erhöhtes Schlaganfallrisiko) war festzustellen. Die Wiederherstellung der Nervenfunktion nach dem Schlaganfall kann beeinträchtigt sein. Unter dem Strich kann bestätigt werden, dass der Genotyp des Allels ApoE *rs429358-C* mit der Entstehung einer Post-stroke Depression in Verbindung gebracht werden kann. (5,133)

Zusammenfassend können die genetischen Untersuchungen als sehr fortschrittlich bewertet werden. Kleine Stichprobengrößen und schwer abstimmbare Parameter wie Alter, Geschlecht und „*Schwere der Depression*“ lassen einige Ergebnisse jedoch weniger aussagekräftig dastehen. Trotzdem könnten sich hier Pfade entwickeln, die in Zukunft wirksame therapeutische Ansätze zur Post-stroke Depressions-Vorbeugung und Behandlung bereitstellen können. (129)

3.1.9 Hypothese der mitochondrialen ZNS-Dysfunktion

In der Literatur kursieren auch einige Hypothesen, die eine mögliche Beteiligung eines dysfunktionalen mitochondrialen Energiestoffwechsels an der Post-stroke Depressions-Pathogenese beschreiben. (66)

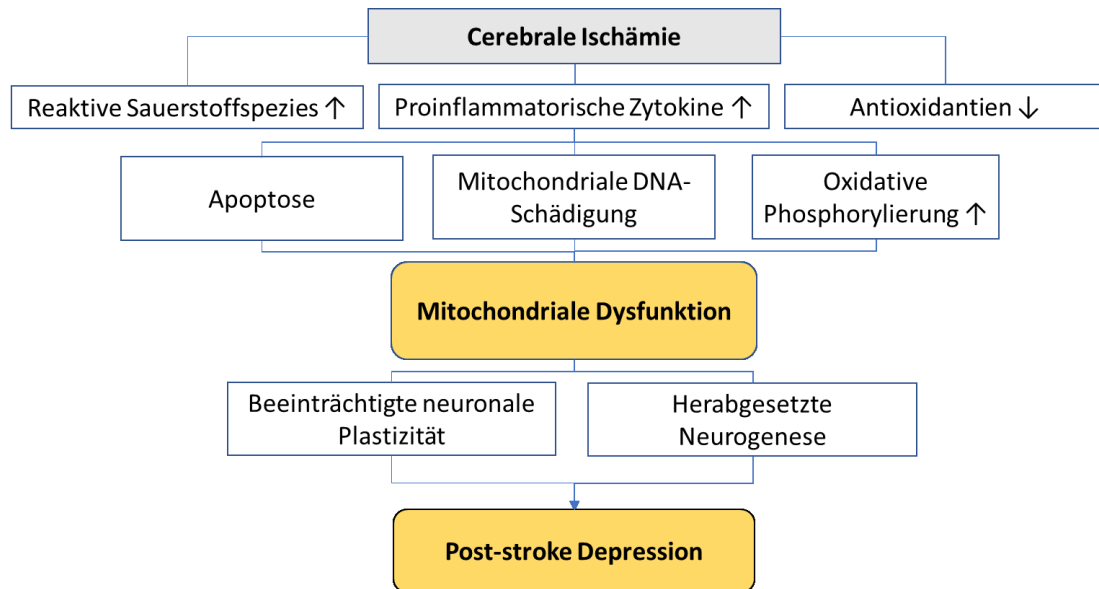


Abbildung 4: Mögliche Kettenreaktion nach cerebraler Ischämie. Mitochondriale Dysfunktion als zentrales Element für die Entstehung einer Post-stroke Depression betrachtet (In Anlehnung an **Bansal et. al. 2016**; S.614) (134)

Abbildung 4 zeigt eine mögliche Kettenreaktion, die Folge einer cerebralen Ischämie bzw. von ischämischen Reperfusionsschäden sein kann. Aufgrund des Sauerstoffmangels nach einem Schlaganfall ist der aerobe Stoffwechsel beeinträchtigt und es entsteht in den betroffenen Gebieten oxidativer Stress. Aus dem Ungleichgewicht zwischen Prooxidantien und Antioxidantien entstehen vermehrt reaktive Sauerstoffspezies (ROS), die u.a. die mitochondriale DNA (mDNA) schädigen können. ROS sind nicht nur an physiologischen Prozessen beteiligt, sondern auch an Krankheitsprozessen, wo sie Schäden an Zellstrukturen vermitteln können. Diese Prozesse können in eine mitochondrialen Dysfunktion münden. Damit komplexe Prozesse wie jene der Neurogenese und der damit verbunden Neuroplastizität korrekt ablaufen, ist eine einwandfreie mitochondriale Funktion unabdingbar. (134,135)

Ein besseres Verständnis dieses Konzeptes ist notwendig, um in Zukunft zielgerichtet neue Therapieansätze (die z.B. das Ziel verfolgen, die mitochondriale

Funktion nach Schlaganfällen zu verbessern) bezüglich Post-stroke Depressionen einsetzen zu können. (134)

3.2 Psychosoziale Mechanismen der Post-stroke Depression

Das biopsychosoziale Modell berücksichtigt neben den biologischen Mechanismen einer Erkrankung auch gleichermaßen die psychosozialen Aspekte. Vor allem, wenn von psychischen Erkrankungen die Rede ist, ist ein biopsychosozialer Ansatz von entscheidender Bedeutung. Dementsprechend werden in der gegenwärtigen Literatur neben den biologischen Faktoren auch die menschliche Psyche und das soziale Umfeld bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Post-stroke Depressionen berücksichtigt. Im folgenden Abschnitt werden relevante psychosoziale Aspekte aus aktuellen Studien zusammengefasst und verglichen.

3.2.1 Einfluss verminderter Lebensqualität auf Post-stroke Depressionen

An der Entstehung einer Post-stroke Depression kann auch ein dysfunktionaler kognitiver Verarbeitungsprozess des Schlaganfalls involviert sein. Die Konsequenzen dieses Akutereignisses werden individuell unterschiedlich, je nach Schwere und Ausprägung des Insults, interpretiert und verarbeitet und können somit in unterschiedlichen Ausmaßen die Psyche und folglich die Lebensqualität beeinflussen. (17) Es ist bekannt, dass es nach cerebrovaskulären Ereignissen häufig zu unterschiedlich stark ausgeprägten körperlichen Funktionsstörungen kommt. Arbeitsunfähigkeit bzw. Verlust der Selbstständigkeit, fehlende familiäre Unterstützung, fehlende Fähigkeit zur Selbstversorgung und Störungen des allgemeinen Wohlbefindens können darüber hinaus die psychische Integrität beeinträchtigen. (136) Weiters fällt es Schlaganfallbetroffenen häufig schwer, alltägliche Routinetätigkeiten wieder aufzunehmen. (137) All diese Faktoren können die Lebensqualität stark herabsetzen, was folglich das Risiko einer Post-stroke Depressions-Entwicklung enorm erhöht. (136) Fehlende Coping-Strategien und Probleme im sozialen Umfeld fördern zudem das psychologische Ungleichgewicht. (17) Genaueres zur sozialen Re-Integration nach Schlaganfällen in *Kapitel 3.2.2*.

In einer aktuellen Querschnittsanalyse von *Broussy et. al. (2019)* wurden anhand von Interviews und Anfragen auf postalischem Wege insgesamt 161 Patienten/-innen ein Jahr nach einem Schlaganfall bezüglich der aktuellen Lebensqualität

befragt. 142 Patienten/-innen konnten die Befragung selbstständig beantworten, 19 Patienten/-innen mit Unterstützung. Bereiche, wie Einschränkungen von Alltagsaktivitäten und des aktuellen Wohlbefindens wurden in die Befragung miteinbezogen. Zusätzlich wurden häufig belastende Symptome, die die Lebensqualität negativ beeinflussen, erfragt. Ergebnisse bezüglich dieser Symptome sind in *Tabelle 11* angeführt. (138)

Tabelle 11: Häufige Symptome, die ein Jahr nach einem Schlaganfall die Lebensqualität negativ beeinflussen (138)

Symptome	Prozentanteil
Müdigkeit, Antriebslosigkeit	60%
Unspezifische Schmerzen	55,4%
Neuropsychiatrische Symptome (u.a. Depressionen)	25%

Müdigkeit wird als häufigstes Symptom nach Schlaganfällen beklagt (60% der 161 befragten Probanden/-innen). Auch Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Vergesslichkeit, vermindertes Selbstwertgefühl, Angst und Frustrationen treten häufig in den Vordergrund und können Post-stroke Depressionen in weiterer Folge begünstigen. (139,140) Post-stroke Depressions-Betroffene leben im Vergleich zu Schlaganfallpatienten/-innen ohne Depressionen häufiger allein. Zusätzlich leiden sie häufiger an Schlafstörungen. Weiters postuliert *Wang et. al. (2016)*, dass ein erniedrigter Barthel Index (BI) mit dem Auftreten von Post-stroke Depressionen assoziiert ist ($p < 0,01$). Der niedrige BI spricht für eine Einschränkung der Alltagskompetenz der Betroffenen. (141)

Sexuelle Funktionsstörungen nach Schlaganfällen werden bei der Rehabilitation häufig unzureichend berücksichtigt. Da das Sexualleben meist als wichtiger Bestandteil gilt, kann es bei Störungen, wie es oft nach Schlaganfällen der Fall ist, zu einer verminderten Zufriedenheit sowie zu einer zusätzlichen psychischen Belastung kommen. Rehabilitationsfachkräfte sollten im Umgang mit sexuellen Funktionsstörungen besser geschult werden und eine frühzeitige Einbeziehung von Sexualtherapeuten/-innen sollte bei Bedarf erwogen werden. (142)

3.2.2 Soziale Aspekte und Re-Integration in die Gesellschaft

Bereits Ende der 90er Jahre untersuchte eine finnische Studie (*Kotila et. al.; 1998*), wie sich das Leben in „gemeindenahen Gebieten“ vs. das Leben in „nicht gemeindenahen Gebieten“ von Schlaganfallpatienten/-innen auf die Entstehung von Post-stroke Depressionen auswirkt. Schlaganfallbetroffene, die sich bei gemeindenahen Aktivitäten beteiligen konnten und weiterhin gut in der Gesellschaft integriert waren, wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe, die weniger gut integriert war, signifikant geringere Post-stroke Depressions-Raten auf. (143)

Sozialer Rückzug von Patienten/-innen *nach* Schlaganfällen soll also frühzeitig wahrgenommen und verhindert werden, da es sich um einen relevanten Risikofaktor handelt. Weiters wird diese Hypothese in einer Tierstudie von *O'Keefe et. al. (2014)* bestätigt. Mäuse, die unmittelbar nach einem Schlaganfall isoliert wurden, wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe (Mäuse, die nach dem Schlaganfall nicht isoliert wurden), eine Verschlechterung des histologischen Schadens und eine Zunahme von Verhaltensstörungen auf, was folglich einen negativen Effekt auf den Organismus ausüben und die Chance auf depressive Symptome erhöhen kann. Auch ein sozialer Rückzug *vor* ischämischen Schlaganfällen kann zu einem schlechteren Outcome bezüglich depressiver Symptome führen. (98) Ein niedriger Grad an sozialer Inanspruchnahme ist drei Monate nach Schlaganfällen mit Post-stroke Depressionen assoziiert, postuliert *Wei et. al.; 2016*. (85)

Eine aktuelle Studie von *Lin et. al. (2019)* unterstreicht diese Ergebnisse. Es wurde die Auswirkung von sozialer Unterstützung auf Depressionen in der chronischen Phase nach Schlaganfällen untersucht. Es stellte sich heraus, dass eine mindestens achtwöchige soziale Unterstützungsperiode (Angehörige, Freunde, Pflege etc.) notwendig ist, um eine Remission depressiver Symptome zu erreichen. (144)

Subjektive kognitive Einschränkungen (z.B. die Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses) sind bei Langzeitüberlebenden häufig und können bei gleichzeitiger depressiver Verstimmung die Wiedereingliederung in die Gesellschaft entscheidend behindern. Vermindertes Selbstwertgefühl und ein fehlender Antrieb stehen hier im Vordergrund. (145)

Weiters sind Witwenschaft, Scheidung und auch das Alleinleben generell eng mit Post-stroke Depressionen verbunden. Einsamkeit und verminderte Stressfähigkeit

werden in diesem Zusammenhang diskutiert. (146) Ein weiterer wichtiger Einfluss bezieht sich auf die Angehörigenarbeit. Der Schweregrad und das zeitliche Andauern von Post-stroke Depressionen kann durch eine ausreichende Unterstützung in Form von Angehörigenarbeit reduziert werden. (17)

Zusammenfassend kann behauptet werden, dass soziale und familiäre Teilhabe als eine der wichtigsten Voraussetzungen für die Prävention und Überwindung von Post-stroke Depressionen angesehen werden können. Eine adäquate Unterstützung durch Pflegekräfte und Rehabilitationsfachkräfte stellt einen weiteren wichtigen Schutzfaktor dar. (45,137) Rehabilitationsmaßnahmen, die u.a. auch Komponenten wie die der Steigerung der Selbstwirksamkeit bzw. des Selbstvertrauens beinhalten, können sekundär zu einer verbesserten kognitiven Leistungsfähigkeit und Wiedereingliederung in die Gesellschaft führen. (145) V.a. in der chronischen Phase der Schlaganfallrehabilitation kommt es häufig zu Problemen in der Partnerschaft und einer Abnahme der familiären Harmonie. Rehabilitationsmaßnahmen sollten auch hier versuchen, anzugreifen und somit ein langfristiges Aufrechterhalten von Unterstützungsnetzwerken bewirken. (147)

Ein hohes Maß an sozialer Unterstützung kann somit die psychische Stabilität der Betroffenen erhöhen und somit indirekt die Genesung fördern und die Lebensqualität verbessern, womit depressive Symptome vorgebeugt werden können. (146)

3.2.3 Chronische Phase nach Schlaganfällen und Langzeitüberlebende

Post-stroke Depressionen können die Langzeitfunktion von Betroffenen deutlich herabsetzen. Die Schlaganfallrehabilitation stellt für die Patienten/-innen meist eine Herausforderung dar und persistierende depressive Symptome behindern Therapieprogramme, was sich in weiterer Folge negativ auf den Rehabilitationsfortschritt auswirken kann. (148)

Nach einem stattgefundenen Schlaganfall werden drei Phasen unterschieden:

- Akutphase
- Rehabilitationsphase
- *Chronische Phase*

Diese Phasen unterscheiden sich in der Betreuung und Behandlung, weshalb es wichtig ist, diese auch zu differenzieren. (149)

Das europäische Konzept der Schlaganfallrehabilitation richtet seinen Fokus auf die akute und subakute Phase nach dem Schlaganfall, was nur die ersten Monate nach dem Akutereignis einschließt. Während der Akutphase und der Rehabilitationsphase durch akute Interventionen (z.B. Thrombektomien) und Rehabilitationsprogrammen (z.B. Physiotherapien und Ergotherapien) viel Aufmerksamkeit geschenkt wird, leidet in der „*chronischen Phase*“ (einige Jahre nach dem Akutereignis) häufig die patientenzentrierte Langzeitbetreuung der Betroffenen. (149,150) Schlaganfallbetroffene zeigen fünf Jahre nach dem Schlaganfall eine deutlich unter dem gesunden Bevölkerungsniveau liegende gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL). Dies fördert das Auftreten und Aufrechterhalten von Post-stroke Depressionen. (150)

Neuartige, patientenzentrierte Rehabilitationsprogramme und psychologische Interventionen sind in Zukunft erforderlich, um langfristig bessere Ergebnisse zu erzielen und somit auch Post-stroke Depressionen besser vorbeugen zu können. (148) Hausärzten kommt hier eine sehr wichtige Rolle zu. Sie müssen die Ergebnisse der Grundversorgung kennen und die Patienten/-innen dementsprechend begleiten und betreuen. (149) Eine baldige Rückkehr bzw. Wiederaufnahme der Arbeitstätigkeit ist mit langfristig verbesserten psychologischen Ergebnissen assoziiert und kann sich somit auch positiv auf die Psyche auswirken. (151)

Der Großteil der Studien über das Wohlbefinden von Schlaganfallpatienten/-innen konzentriert sich jedoch auf die Akut- und Rehabilitationsphase und weniger auf die „*chronische Phase*“. (149)

3.2.4 Einfluss des Geschlechts auf die Post-stroke Depression

Sehr unterschiedliche und konträre Ergebnisse werden von Studien postuliert, die untersuchten, ob Geschlechtsunterschiede Einfluss auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit von Post-stroke Depressionen nehmen. Das Geschlecht stellt einen der am häufigsten untersuchten „Risikofaktoren“ dar. (29) Man findet in der gegenwärtigen Literatur sowohl das Ergebnis, dass es „*keine signifikanten Unterschiede*“ zwischen Frauen und Männern gibt, als auch

entgegengesetzt Ergebnisse, die ein Übergewicht des Risikos auf Seiten der Frauen oder der Männer beschreiben. Am häufigsten werden jedoch Frauen mit Post-stroke Depressionen in Verbindung gebracht. *Tabelle 12* zeigt beispielsweise Ergebnisse einer Analyse von *Alajbegovic et. al. (2014)*, welche zum Ergebnis kam, dass Frauen häufiger an Post-stroke Depressionen erkranken. Es wurden in dieser Studie jeweils 105 Männer und Frauen eingeschlossen. Mittels Beck-Depressionsinventar (BDI) wurde die Schwere der Depression erhoben. Der bei 13 Punkten gesetzte Cut-off Wert bedeutet, dass Werte über 13 mit einer Post-stroke Depression gleichgestellt wurden. Die untersuchten Patienten/-innen befanden sich in der akuten Phase nach dem Schlaganfall (innerhalb von 14 Tagen) und waren in der Lage, den Fragebogen selbstständig zu beantworten. Ausschlusskriterien waren u.a. Depressionen und Substanzmissbrauch in der Vorgeschichte. (40)

Tabelle 12: Post-stroke Depressionen: Frauen weisen eine signifikant höhere Erkrankungsrate auf als Männer, tabellarischer Vergleich (40)

Post-stroke Depressionen: Häufigkeit bei Frauen und Männern im Vergleich			
Gender	Post-stroke Depression		Total
	NEIN (BDI < 13)	JA (BDI ≥ 13)	
Männer	N = 76	N = 29	N = 105
	72,8%	27,2%	100%
Frauen	N = 38	N = 67	N = 105
	36,2%	63,8%	100%

In Anlehnung an *Alajbegovic et. al. 2014*; S. 48

Die statistische Analyse mittels Chi-Quadrat-Test ergab einen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied ($p=0.00019$) bei Post-stroke Depressionen in Bezug auf das Geschlecht, wobei das Übergewicht eindeutig auf Seiten der Frauen liegt. (40) Ein Grund hierfür könnte zum Beispiel sein, dass Frauen häufig eine allgemein erhöhte Sensibilität gegenüber Stressoren, wie z.B. nach einem lebensverändernden Ereignis wie dem Schlaganfall, aufweisen. Dies kann sich auch in einer niedrigeren Vulnerabilitätsschwelle äußern und folglich steigt das Risiko der Entstehung einer Post-stroke Depression. (152)

Kulkantrakorn et. al. (2007) postulierten als eine der wenigen Studien das gegensätzliche Ergebnis, dass Männer eine höhere Inzidenz von Post-stroke Depressionen aufweisen als Frauen. Männer tragen mehr soziale und familiäre Verantwortung. Die nach einem Schlaganfall entstehenden Veränderungen und Einschränkungen (z.B. Arbeitsunfähigkeit) können beim männlichen Geschlecht zu einer stärkeren psychischen Belastung als bei Frauen führen und somit das Risiko für die Entwicklung von depressiven Symptomen erhöhen. (153)

Die in *Tabelle 13* angeführten Studien sollen die unterschiedlichen Standpunkte und das Übergewicht auf Seiten der Frauen verdeutlichen.

Tabelle 13: Geschlechtsunterschiede bezüglich der Häufigkeit von Post-stroke Depressionen (PSD = Post-stroke Depression)

Geschlechtsunterschiede bezüglich Häufigkeit von Post-stroke Depressionen		
Studie	Ergebnis	Anmerkung
<i>Alajbegovic et. al. (2014);</i> (40)	PSD: <i>Frauen</i> sign. häufiger betroffen	Höhere Inzidenz von PSD bei Frauen in der subakuten Phase
<i>Taylor-Piliae et. al. (2013);</i> (152)	PSD: <i>Frauen</i> sign. häufiger betroffen	Frauen erkranken früher an PSD, sensiblere Reaktion auf Stress
<i>Shi et. al. (2017);</i> (29)	PSD: <i>Frauen</i> sign. häufiger betroffen	Häufigeres Auftreten im akuten oder subakuten Reha-Stadium
<i>Volz et. al. (2019);</i> (154)	PSD: <i>Frauen</i> sign. häufiger betroffen	Frauen zeigen eine höhere PSD-Prävalenz zu Studienbeginn, nicht zu einem späteren Zeitpunkt
<i>Kulkantrakorn et. al. (2007);</i> (153)	PSD: <i>Männer</i> sign. häufiger betroffen	Mehr familiäre Verantwortung, erhöhte psychische Belastung
<i>Berg et. al. (2003);</i> (155)	PSD: <i>Männer</i> sign. häufiger betroffen	18 Monate nach dem Schlaganfall sind Männer häufiger betroffen
<i>Ibrahimagic et. al. (2019);</i> (78)	<i>Kein</i> signifikanter Unterschied	Keine geschlechtsspezifischen signifikanten Unterschiede

Bezüglich geschlechtsspezifischer Unterschiede bestehen zusammenfassend einige Unstimmigkeiten. Frauen werden jedoch häufiger mit dem Auftreten von Post-stroke Depressionen in Verbindung gebracht. Um die Gründe bzw. die

Mechanismen, die das häufigere Auftreten von Post-stroke Depressionen bei Frauen erklären könnten, verstehen zu können, bedarf es noch weiterer Untersuchungen. (156)

3.2.5 „Jüngere“ vs. „Ältere“ Schlaganfallbetroffene im Vergleich

Neben dem Geschlecht ist auch das Alter ein häufig analysierter Aspekt im Hinblick auf das Auftreten von Post-stroke Depressionen. Das Durchschnittsalter beim Erstinsult beträgt ungefähr 66 Jahre. (157) Obwohl die „jüngere Bevölkerung“ generell seltener von Schlaganfällen und folglich von Post-stroke Depressionen betroffen ist und auch selten klare Altersgrenzen beim Vergleich zwischen „älteren“ und „jüngeren“ Betroffenen definiert werden, gibt es viele, wenn auch wieder kontroverse Meinungen hinsichtlich des Risikofaktors „Alter“. (158,159)

Desmond et. al. (2003) berichteten z.B. von einer negativen Korrelation zwischen Alter und dem Risiko, nach einem Schlaganfall an einer Post-stroke Depression zu erkranken. Argumentiert wird dies dadurch, dass der soziale und wirtschaftliche Status bei der jüngeren Bevölkerung eine größere Rolle spielt und die Akzeptanz einer körperlichen oder kognitiven Beeinträchtigung im Vergleich zur älteren Bevölkerung schwerer fällt. (159) In diesem Zusammenhang kann auch eine mögliche Arbeitsunfähigkeit eine wichtige Rolle spielen. (160) Jüngere Post-stroke Depressions-Betroffene weisen einen höheren Score im Beck-Depressionsinventar auf als ältere Betroffene, was zusätzlich ein gesteigertes Maß an Depression bedeutet. (40)

Widersprüchliches postuliert *Hadidi (2008)* in einer Meta-Analyse. Das fortgeschrittene Alter korreliert positiv mit dem Auftreten von Post-stroke Depressionen. Es nehmen nicht nur verschiedenen Körperfunktionen im Alter ab, sondern es kommt auch zu einer verstärkten Aufmerksamkeit bezüglich dieser Funktionsverluste. Zusätzlich sinkt die Frustrationsschwelle. (158) Außerdem wurde festgestellt, dass höheres Alter einer der entscheidenden Faktoren bei der Entwicklung von psychischen Symptomen wie der Anhedonie oder depressiven Verstimmungen bei Schlaganfallüberlebenden sein kann. (161)

Häufig kann auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Post-stroke Depressionen und dem Alter hergestellt werden. (158)

DISKUSSION

Obwohl die Erkrankung der *Post-stroke Depression* in vielen Lehrbüchern noch sehr wenig Einklang findet, ist sie in der gegenwärtigen Fachliteratur bereits einer Vielzahl von Untersuchungen und Analysen unterzogen worden. Nicht nur die größte Fülle an Studien, sondern auch die kontroversesten Ergebnisse finden sich bezüglich biologischer Entstehungshypothesen wieder, worauf auch der Fokus dieser Literaturrecherche gelenkt wurde.

Die Schlaganfall-Lokalisation trägt bei der Entstehung von Post-stroke Depressionen wohl einen wichtigen Teil bei. Bezüglich spezifischer Gehirnlokalisationen besteht Uneinigkeit, wobei jedoch gehäuft die linke Hemisphäre und der Frontallappen mit einem erhöhten Risiko in Verbindung gebracht werden. (40) Vereinzelt wird auch die rechte Hemisphäre als dominant bewertet bzw. wird die Lokalisation allgemein als nicht relevant beschrieben. (84)

Eine Abnahme der Konzentration des „*brain derived neurotrophic factor*“ ist ein weiterer, auf biologischer Ebene gut untersuchter Aspekt. Durch eine Abnahme dieses Wachstumsfaktors kann die Neuroplastizität nach Schlaganfällen erheblich beeinträchtigt werden, was nachweislich die Entstehung von Post-stroke Depressionen begünstigen kann. (95)

Weitere biologische Gesichtspunkte, wie z.B. Störungen der monoaminergen Regulation nach cerebralen Ischämien oder die Beeinträchtigung verschiedener hormoneller Achsen (v.a. die HPA-Achse) und neuronaler Schaltkreise, sind wahrscheinlich zusätzlich an der Entstehung dieser neuropsychiatrischen Erkrankung beteiligt und erhöhen die Komplexität der Diagnose und Therapie. (105,109,122)

Etwas weniger Untersuchungen gibt es hinsichtlich psychosozialer Mechanismen, was auch daran liegen könnte, dass es hier stimmigere Ergebnisse zu vermerken gibt und zwischen den Autoren mehr Einigkeit herrscht.

Psychosoziale Aspekte müssen anhand des biopsychosozialen Modells gleichwertig berücksichtigt werden. Das unter dem Schlaganfall leidende Sozialleben kann die Lebensqualität stark einschränken und in weiterer Folge die

Rehabilitation schwer behindern. Die Entstehung depressiver Symptome ist damit vorprogrammiert. (85)

Sich auf einen alleinigen Entstehungsmechanismus zu fokussieren, wird nicht zielführend sein. Biologische und psychosoziale Aspekte sollten bei der Diagnostik und Therapie gleichermaßen berücksichtigt werden und die individuellen Bedürfnisse bzw. das subjektive Krankheitserleben der Patienten/-innen muss zusätzlich Einklang finden, um eine bestmögliche Individualtherapie für die Betroffenen ermöglichen zu können. (17)

Die Ätiologie kann zum jetzigen Standpunkt nicht eindeutig festgemacht werden. Da die Post-stroke Depression ca. 30% aller Schlaganfallpatienten/-innen betrifft, stellt sie keinesfalls eine Rarität dar und somit wird es in Zukunft wichtig sein, dass eine Sensibilisierung aller Betroffenen hinsichtlich dieser Erkrankung stattfindet. (17)

Dieser Arbeit kann zusammenfassend die Komplexität dieser Erkrankung unterstreichen. Viele der in der Recherche beschriebenen Mechanismen werden wohl koexistent an der Entstehung der Post-stroke Depression beteiligt sein.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Statistik Austria. Todesursachen im Überblick [Internet]. 2019 [zitiert 1. Oktober 2019]. Verfügbar unter: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/todesursachen/todesursachen_im_ueberblick/index.html.
2. Öffentliches Gesundheitsportal Österreich. Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz. Schlaganfall [Internet]. 2018 [zitiert 7. Oktober 2019]. Verfügbar unter: <https://www.gesundheit.gv.at/krankheiten/gehirnnerven/schlaganfall/inhalt>.
3. Naghavi FS, Koffman EE, Lin B, Du J. Post-stroke neuronal circuits and mental illnesses. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2019;11(1):1–11.
4. Wang Z, Shi Y, Liu F, Jia N, Gao J, Pang X et. al. Diversiform Etiologies for Post-stroke Depression. *Front Psychiatry*. 2018;9:761.
5. Zhao F, Yue Y, Jiang H, Yuan Y. Shared genetic risk factors for depression and stroke. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;93:55–70.
6. Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M. *Duale Reihe Neurologie*. 7. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2013. S. 380-391.
7. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA et. al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health*. 2013;1(5):e259–81.
8. Seidel G, Eggert L, Kücken D, Zukunft E, Töpfer R, Majewski A et. al. Prognostic Factors in Early Rehabilitation after Severe Stroke. *Aktuelle Neurol*. 2016;43(09): 541-547.
9. Gender-Gesundheitsbericht: Schwerpunkt Psychische Gesundheit am Beispiel Depression und Suizid. Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz [Internet]. 2019 [zitiert 24. Oktober 2019]; Verfügbar unter: <https://broschuerenservice.sozialministerium.at/Home/Download?publicationId=661>.
10. Brakemeier EL, Normann C, Berger M. Ätiopathogenese der unipolaren Depression. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2008;51(4):379–91.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Depression nach einem Schlaganfall [Internet]. 2017 [zitiert 1. Oktober 2019]. Verfügbar unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/depression-nach-einem-schlaganfall.2078.de.html?part=lebenundalltag-s2>.
12. Möller HJ, Laux G, Deister A. *Duale Reihe Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 6. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2015. S. 89-127.

13. Dar SK, Venigalla H, Khan AM, Ahmed R, Mekala HM, Zain H et. al. Post Stroke Depression Frequently Overlooked, Undiagnosed, Untreated. *Neuropsychiatry*. 2017;7(6):906–19.
14. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). American Psychiatric Association [Internet]. 2013 [zitiert 22. Oktober 2019]. Verfügbar unter: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>.
15. Robinson RG, Jorge RE. Post-Stroke Depression: A Review. *Am J Psychiatry*. 2016;173(3):221–31.
16. ICD-10-GM-2019 - Depression [Internet]. 2019 [zitiert 23. Oktober 2019]. Verfügbar unter: <https://www.icd-code.de/suche/icd/recherche.html?sp=10&sp=Sdepression>.
17. Mödden C, Hildebrandt H. Poststroke Depression (PSD): Diagnose, Verlauf und psychotherapeutische Behandlungsmöglichkeit. *NeuroGeriatric*. 2009;6 (1): 9–18.
18. Yue Y, Liu R, Cao Y, Wu Y, Zhang S, Li H et. al. New opinion on the subtypes of poststroke depression in Chinese stroke survivors. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:707–13.
19. Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*. 2005;36(6):1330–40.
20. Hackett ML, Pickles K. Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke*. 2014;9(8):1017–25.
21. Ayerbe L, Ayis S, Wolfe CDA, Rudd AG. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2013;202(1):14–21.
22. Schöttke H, Giabbiconi C. Post-stroke depression and post-stroke anxiety: prevalence and predictors. *Int Psychogeriatr*. 2015;27(11):1805–12.
23. Shi Y, Xiang Y, Yang Y, Zhang N, Wang S, Ungvari GS et. al. Depression after minor stroke: Prevalence and predictors. *J Psychosom Res*. 2015;79(2):143–7.
24. Santos EBD, Rodrigues RAP, Pontes-Neto OM. Prevalence and predictors of post stroke depression among elderly stroke survivors. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(8):621–5.
25. De Ryck A, Brouns R, Geurden M, Elseviers M, De Deyn PP, Engelborghs S. Risk factors for poststroke depression: identification of inconsistencies based on a systematic review. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2014;27(3):147–58.
26. Guiraud V, Gallarda T, Calvet D, Turc G, Oppenheim C, Rouillon F et. al. Depression predictors within six months of ischemic stroke: The DEPRESS Study. *Int J Stroke*. 2016;11(5):519–25.
27. Taylor-Rowan M, Momoh O, Ayerbe L, Evans JJ, Stott DJ, Quinn TJ. Prevalence of pre-stroke depression and its association with post-stroke depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2019;49(4):685–96.

28. Allan LM, Rowan EN, Thomas AJ, Polvikoski TM, O'Brien JT, Kalaria RN. Long-term incidence of depression and predictors of depressive symptoms in older stroke survivors. *Br J Psychiatry*. 2013;203(6):453–60.
29. Shi Y, Yang D, Zeng Y, Wu W. Risk Factors for Post-stroke Depression: A Meta-analysis. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:218.
30. Kohen R, Cain KC, Mitchell PH, Becker K, Buzaitis A, Millard SP et. al. Association of Serotonin Transporter Gene Polymorphisms With Poststroke Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(11):1296–302.
31. Kim JM, Stewart R, Kang HJ, Kim SY, Kim SW, Shin IS et. al. A longitudinal study of BDNF promoter methylation and genotype with poststroke depression. *J Affect Disord*. 2013;149(1–3):93–9.
32. Mitchell A, Sheth B, Gill J, Yadegarfar M, Stubbs B, Yadegarfar M et. al. Prevalence and predictors of post-stroke mood disorders: A meta-analysis and meta-regression of depression, anxiety and adjustment disorder. *Gen Hosp Psychiatric*. 2017;47:48–60.
33. Dong L, Sánchez B, Skolarus L, Morgenstern L, Lisabeth L. Ethnic Differences in Prevalence of Post-stroke Depression. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11(2):e004222.
34. Kutlubaev MA, Hackett ML. Part II: predictors of depression after stroke and impact of depression on stroke outcome: an updated systematic review of observational studies. *Int J Stroke*. 2014;9(8):1026–36.
35. Xiao M, Wang Q, Ren W, Zhang Z, Wu X, Wang Z et. al. Impact of prediabetes on poststroke depression in Chinese patients with acute ischemic stroke. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(7):956–63.
36. Tang WK, Liang H, Chu WCW, Mok V, Ungvari GS, Wong KS. Association between high serum total bilirubin and post-stroke depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013;67(4):259–64.
37. Gao J, Xu W, Han K, Zhu L, Gao L, Shang X. Changes of serum uric acid and total bilirubin in elderly patients with major postischemic stroke depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:83–93.
38. Gelenberg AJ, Hopkins HS. Assessing and treating depression in primary care medicine. *Am J Med*. 2007;120(2):105–8.
39. Spalletta G, Robinson RG. How should depression be diagnosed in patients with stroke?. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;121(6):401–3.
40. Alajbegovic A, Djelilovic-Vranic J, Alajbegovic S, Nakicevic A, Todorovic L, Tiric-Campara M. Post Stroke Depression. *Me Arch*. 2014;68(1):47–50.
41. Johnson JL, Minarik PA, Nyström KV, Bautista C, Gorman MJ. Poststroke depression incidence and risk factors: an integrative literature review. *J Neurosci Nurs*. 2006;38(4):316–27.

42. Gauggel S, Konrad K. Diagnostik affektiver Störungen bei hirngeschädigten Patienten. *Zeitschrift für Neuropsychologie*. 2001;12(4):291–301.
43. Vitanet. Post Stroke Depression: seelische Folgen nach Schlaganfall [Internet]. 2017 [zitiert 29. Oktober 2019]. Verfügbar unter: <http://www.vitanet.de/aktuelles/gehirn-nerven-psyche/20171027-schlaganfall-seelische-folgen>.
44. Duncan PW, Zorowitz R, Bates B, Choi JY, Glasberg JJ, Graham GD et. al. Management of adult stroke rehabilitation care: a clinical practice guideline. *Stroke*. 2005;36:100–43.
45. Jyotirekha D, Rajanikant GK. Post stroke depression: The sequelae of cerebral stroke. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;90:104–14.
46. Meader N, Moe-Byrne T, Llewellyn A, Mitchell AJ. Screening for poststroke major depression: a meta-analysis of diagnostic validity studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(2):198–206.
47. Aben I, Verhey F, Lousberg R, Lodder J, Honig A. Validity of the beck depression inventory, hospital anxiety and depression scale, SCL-90, and hamilton depression rating scale as screening instruments for depression in stroke patients. *Psychosomatics*. 2002;43(5):386–93.
48. Benaim C, Cailly B, Perennou D, Pelissier J. Validation of the aphasic depression rating scale. *Stroke*. 2004;35(7):1692–6.
49. Wikberg C, Nejati S, Larsson MEH, Petersson EL, Westman J, Ariai N et. al. Comparison Between the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale–Self and the Beck Depression Inventory II in Primary Care. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2015;17(3).
50. Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry*. 1997;154(4):497–501.
51. HP Kapfhammer. Poststroke-Depression: Diagnostik, Epidemiologie, Verlauf und Ätiopathogenese. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*. 2011;12(3):254–61; S.255 f.
52. Oldenbeuving AW, de Kort PLM, Jansen BPW, Algra A, Kappelle LJ, Roks G. Delirium in the acute phase after stroke: incidence, risk factors, and outcome. *Neurology*. März 2011;76(11):993–9.
53. Žikić TR, Divjak I, Jovičević M, Semnic M, Slankamenac P, Žarkov M et. al. The effect of post stroke depression on functional outcome and quality of life. *Acta Clin Croat*. 2014;53(3):294–301.
54. Seshadri S, Wolf PA. Lifetime risk of stroke and dementia: current concepts, and estimates from the Framingham Study. *Lancet Neurol*. 2007;6(12):1106–14.
55. Mijajlović MD, Pavlović A, Brainin M, Heiss WD, Quinn TJ, Ihle-Hansen HB et. al. Post-stroke dementia – a comprehensive review. *BMC Med*. 2017;15(11).

56. Jorge RE, Robinson RG, Arndt S, Starkstein S. Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants. *A J Psychiatry*. 2003;160(10):1823–9.
57. Rehabilitation aphasischer Störungen nach Schlaganfall. Leitlinien der ÖGN und DGN [Internet]. 2008 [zitiert 31. Oktober 2019]. Verfügbar unter: <http://aphasiker.at/wordpress/wp-content/uploads/2015/05/Leitlinien-der-%C3%96GN-und-DGN-2008.pdf>.
58. Wipprecht M, Grötzbach H. Poststroke Depression bei Aphasie: Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten. *NeuroGeriatric*. 2013;10(4):149–59.
59. Laures-Gore J, Farina M, Moore E, Russell S. Stress and depression scales in aphasia: relation between the aphasia depression rating scale, stroke aphasia depression questionnaire-10, and the perceived stress scale. *Top Stroke Rehabil*. 2017;24(2):114–8.
60. Carr S, Steiner J. Poststroke Depression (PSD) bei Aphasie. SAL-Bulletin Nr. 164. 2017 [zitiert 31. Oktober 2018]; Verfügbar unter: https://www.hfh.ch/fileadmin/files/documents/Dokumente_Expertenwissenonline/Sprache_und_Demenz/Publikationen/Fachbeitrag_Carr_Steiner_B_164_nb.pdf.
61. Baker C, Worrall L, Rose M, Ryan B. Stroke health professionals' management of depression after post-stroke aphasia: a qualitative study. *Disabil Rehabil*. 2019;10:1–12.
62. Bullier B, Cassoudeulle H, Villain M, Cogné M, Mollo C, De Gabory I et. al. New factors that affect quality of life in patients with aphasia. *Ann Phys and Rehabil Med*. 2019;(19):1877-0657. doi: 10.1016/j.rehab.
63. Paolucci S. Advances in antidepressants for treating post-stroke depression. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(10):1011–7.
64. Hadidi NN, Huna Wagner RL, Lindquist R. Nonpharmacological Treatments for Post-Stroke Depression: An Integrative Review of the Literature. *Res Gerontol Nurs*. 2017;10(4):182–95.
65. Ried LD, Jia H, Feng H, Cameon R, Wang X, Tueth M et. al. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and depression are associated with poststroke mortality. *Ann Pharmacother*. 2011;45(7–8):888–97.
66. Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. *Pharmacol Ther*. 2018;184:131–44.
67. Chemerinski E, Robinson RG, Arndt S, Kosier JT. The effect of remission of poststroke depression on activities of daily living in a double-blind randomized treatment study. *J Nerv Ment Dis*. 2001;189(7):421–5.
68. Qin B, Chen H, Gao W, Zhao LB, Zhao MJ, Qin HX et. al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antidepressant treatments for patients with post-stroke depression: a network meta-analysis. *Braz J Med Biol Res*. 2018;51(7):e7218.
69. Zhang LS, Hu XY, Yao LY, Geng Y, Wei LL, Zhang JH et. al. Prophylactic effects of duloxetine on post-stroke depression symptoms: an open single-blind trial. *Eur Neurol*. 2013;69(6):336–43.

70. Tseng SP, Hsu YC, Chiu CJ, Wu ST. A Population-Based Cohort Study on the Ability of Acupuncture to Reduce Post-Stroke Depression. *Medicines (Basel)*. 2017;4(1).
71. Nelles G, Diener HC. Prävention und Rehabilitation des Schlaganfalls im Alter. *Der Internist*. 2002;43(8):941–8.
72. LL-23-II-Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke. DGN - Deutsche Gesellschaft für Neurologie [Internet]. 2015 [zitiert 5. November 2019]. Verfügbar unter: <https://www.dgn.org/leitlinien/3024-II-23-II-sekundaerprophylaxe-ischaeemischer-schlaganfall-und-transitorische-ischaeemische-attacke>.
73. Lewin A, Jöbges M, Werheid K. The influence of self-efficacy, pre-stroke depression and perceived social support on self-reported depressive symptoms during stroke rehabilitation. *Neuropsychol Rehabil*. 2013;23(4):546–62.
74. Bovim MR, Indredavik B, Hokstad A, Cumming T, Bernhardt J, Askim T. Relationship between pre-stroke physical activity and symptoms of post-stroke anxiety and depression: An observational study. *J Rehabil Med*. 2019;51(10):755–60.
75. Chollet F, Tardy J, Albucher JF, Thalamas C, Berard E, Lamy C et. al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2011;10(2):123–30.
76. Salter KL, Foley NC, Zhu L, Jutai JW, Teasell RW. Prevention of poststroke depression: does prophylactic pharmacotherapy work?. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(8):1243–51.
77. Robinson RG, Starr LB, Kubos KL, Price TR. A two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: findings during the initial evaluation. *Stroke*. 1983;14(5):736–41.
78. Ibrahimagic O, Smajlovic D, Kunic S, Dostovic Z, Custovic A, Sehanovic A et. al. Post-Stroke Depression. *Mater Sociomed*. 2019;31(1):31–4.
79. Rajashekar P, Pai K, Thunga R, Unnikrishnan B. Post-stroke depression and lesion location: A hospital based cross-sectional study. *Indian J Psychiatry*. 2013;55(4):343–8.
80. Wongwandee M, Tangwongchai S, Phanthumchinda K. Relationship between poststroke depression and ischemic lesion location. *J Med Assoc Thai*. 2012;95(3):330–6.
81. Yu L, Liu CK, Chen JW, Wang SY, Wu YH, Yu SH. Relationship between post-stroke depression and lesion location: a meta-analysis. *Kaohsiung J Med Sci*. 2004;20(8):372–80.
82. Wei N, Yong W, Li X, Zhou Y, Deng M, Zhu H et. al. Post-stroke depression and lesion location: a systematic review. *J Neurol*. 2015;262(1):81–90.
83. Ilut S, Stan A, Blesneag A, Vacaras V, Vesa S, Fodoreanu L. Factors that influence the severity of post-stroke depression. *J Med Life*. 2017;10(3):167–71.

84. Nickel A, Thomalla G. Post-Stroke Depression: Impact of Lesion Location and Methodological Limitations-A Topical Review. *Front Neurol.* 2017;8:498.
85. Wei C, Gao J, Chen L, Zhang F, Ma X, Zhang N et. al. Factors associated with post-stroke depression and emotional incontinence: lesion location and coping styles. *Int J Neurosci.* 2016;126(7):623–9.
86. Shi YZ, Xiang YT, Wu SL, Zhang N, Zhou J, Bai Y et. al. The relationship between frontal lobe lesions, course of post-stroke depression, and 1-year prognosis in patients with first-ever ischemic stroke. *PLoS ONE.* 2014;9(7):e100456.
87. Shi Y, Zeng Y, Wu L, Liu W, Liu Z, Zhang S et. al. A Study of the Brain Abnormalities of Post-Stroke Depression in Frontal Lobe Lesion. *Sci Rep.* 2017;7(1):13203.
88. Metoki N, Sugawara N, Hagii J, Saito S, Shiroto H, Tomita T et. al. Relationship between the lesion location of acute ischemic stroke and early depressive symptoms in Japanese patients. *Ann Gen Psychiatry.* 2016;15:12.
89. Terroni L, Amaro E, Iosifescu DV, Tinone G, Sato JR, Leite CC et. al. Stroke lesion in cortical neural circuits and post-stroke incidence of major depressive episode: a 4-month prospective study. *World J Biol Psychiatry.* 2011;12(7):539–48.
90. Shi Y, Zeng Y, Wu L, Liu Z, Zhang S, Yang J et. al. A Study of the Brain Functional Network of Post-Stroke Depression in Three Different Lesion Locations. *Sci Rep.* 2017;7(1):14795.
91. Kotłęga D, Peda B, Zembroń-Łacny A, Gołąb-Janowska M, Nowacki P. The role of brain-derived neurotrophic factor and its single nucleotide polymorphisms in stroke patients. *Neurol Neurochir Pol.* 2017;51(3):240–6.
92. Lu B, Nagappan G, Lu Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Handb Exp Pharmacol.* 2014;(220):223–50.
93. Noonan K, Carey L, Crewther S. Meta-analyses indicate associations between neuroendocrine activation, deactivation in neurotrophic and neuroimaging markers in depression after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;(7):e124-35.
94. Li J, Zhao Y, Zeng J, Chen X, Wang R, Cheng S. Serum Brain-derived neurotrophic factor levels in post-stroke depression. *J Affekt Disord.* 2014;(168):373–9.
95. Zhang E, Liao P. Brain-derived neurotrophic factor and post-stroke depression. *J Neurosci Res.* 2019;98(3):537-548.
96. Zhou Z, Lu T, Xu G, Yue X, Zhu W, Ma M et. al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is associated with post-stroke depression but not with BDNF gene Val66Met polymorphism. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(2):185–9.
97. French MA, Morton SM, Pohlig RT, Reisman DS. The relationship between BDNF Val66Met polymorphism and functional mobility in chronic stroke survivors. *Top Stroke Rehabil.* 2018;25(4):276–80.
98. O’Keefe LM, Doran SJ, Mwilambwe-Tshilobo L, Conti LH, Venna VR, McCullough LD. Social isolation after stroke leads to depressive-like behavior and decreased BDNF levels in mice. *Behav Brain Res.* 2014;260:162–70.

99. Chen HH, Zhang N, Li WY, Fang MR, Zhang H, Fang YS et. al. Overexpression of brain-derived neurotrophic factor in the hippocampus protects against post-stroke depression. *Neural Regen Res.* 2015;10(9):1427–32.
100. Jin HJ, Pei L, Li YN, Zheng H, Yang S, Wan Y et. al. Alleviative effects of fluoxetine on depressive-like behaviors by epigenetic regulation of BDNF gene transcription in mouse model of post-stroke depression. *Sci Rep.* 2017;7(1):14926.
101. Cichoń N, Bijak M, Czarny P, Miller E, Synowiec E, Sliwinski T et. al. Increase in Blood Levels of Growth Factors Involved in the Neuroplasticity Process by Using an Extremely Low Frequency Electromagnetic Field in Post-stroke Patients. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:294.
102. Morais VAC de, Tourino MF da S, Almeida AC de S, Albuquerque TBD, Linhares RC, Christo PP et. al. A single session of moderate intensity walking increases brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the chronic post-stroke patients. *Top Stroke Rehabil.* 2018;25(1):1–5.
103. Mak LE, Minuzzi L, MacQueen G, Hall G, Kennedy SH, Milev R. The Default Mode Network in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Connect.* 2017;7(1):25–33.
104. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(1):253–8.
105. Zhang P, Wang J, Xu Q, Song Z, Dai J, Wang J. Altered functional connectivity in post-ischemic stroke depression: A resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Eur J Radiol.* 2018;100:156–65.
106. Zhang P, Xu Q, Dai J, Wang J, Zhang N, Luo Y. Dysfunction of affective network in post ischemic stroke depression: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Biomed Res Int.* 2014;2014:846830.
107. Liu J, Qin W, Wang H, Zhang J, Xue R, Zhang X et. al. Altered spontaneous activity in the default-mode network and cognitive decline in chronic subcortical stroke. *J Neurol Sci.* 2014;347(1–2):193–8.
108. Vicentini JE, Weiler M, Almeida SRM, de Campos BM, Valler L, Li LM. Depression and anxiety symptoms are associated to disruption of default mode network in subacute ischemic stroke. *Brain Imaging Behav.* 2017;11(6):1571–80.
109. Hama S, Murakami T, Yamashita H, Onoda K, Yamawaki S, Kurisu K. Neuroanatomic pathways associated with monoaminergic dysregulation after stroke. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017;32(6):633–42.
110. Bryer JB, Starkstein SE, Votypka V, Parikh RM, Price TR, Robinson RG. Reduction of CSF monoamine metabolites in poststroke depression: a preliminary report. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1992;4(4):440–2.
111. Ji XW, Wu CL, Wang XC, Liu J, Bi JZ, Wang DY. Monoamine neurotransmitters and fibroblast growth factor-2 in the brains of rats with post-stroke depression. *Exp Ther Med.* 2014;8(1):159–64.

112. Valentine GW, Sanacora G. Targeting glial physiology and glutamate cycling in the treatment of depression. *Biochem Pharmacol.* 2009;78(5):431–9.
113. Wang X, Li YH, Li MH, Lu J, Zhao JG, Sun XJ et. al. Glutamate level detection by magnetic resonance spectroscopy in patients with post-stroke depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2012;262(1):33–8.
114. Wen H, Weymann KB, Wood L, Wang QM. Inflammatory Signaling in Post-Stroke Fatigue and Depression. *Eur Neurol.* 2018;80(3–4):138–48.
115. Spalletta G, Bossù P, Ciaramella A, Bria P, Caltagirone C, Robinson RG. The etiology of poststroke depression: a review of the literature and a new hypothesis involving inflammatory cytokines. *Mol Psychiatry.* 2006;11(11):984–91.
116. Mu Y, Wang Z, Zhou J, Tan C, Wang H. Correlations of Post-stroke Depression with Inflammatory Response Factors. *Iran J Public Health.* 2018;47(7):988–93.
117. Zhou Z, Ding X, Yang Q, Hu J, Shang X, Huang X. Association between Single-Nucleotide Polymorphisms of the Tyrosine Kinase Receptor B (TrkB) and Post-Stroke Depression in China. *PLoS ONE.* 2015;10(12):e0144301.
118. Koo JW, Russo SJ, Ferguson D, Nestler EJ, Duman RS. Nuclear factor-kappaB is a critical mediator of stress-impaired neurogenesis and depressive behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(6):2669–74.
119. Yang RR, Lu BC, Li T, Du YF, Wang X, Jia YX. The relationship between high-sensitivity C-reactive protein at admission and post stroke depression: a 6-month follow-up study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2016;31(3):231–9.
120. Pietra Pedroso VS, Rachid MA, Teixeira AL. Biomarkers in Post-stroke Depression. *Curr Neurovasc Res.* 2016;13(2):163–73.
121. Barra de la Tremblaye P, Plamondon H. Alterations in the corticotropin-releasing hormone (CRH) neurocircuitry: Insights into post stroke functional impairments. *Front Neuroendocrinol.* 2016;42:53–75.
122. Barugh AJ, Gray P, Shenkin SD, MacLulich AMJ, Mead GE. Cortisol levels and the severity and outcomes of acute stroke: a systematic review. *J Neurol.* 2014;261(3):533–45.
123. Aström M, Olsson T, Asplund K. Different linkage of depression to hypercortisolism early versus late after stroke. A 3-year longitudinal study. *Stroke.* 1993;24(1):52–7.
124. Pang C, Cao L, Wu F, Wang L, Wang G, Yu Y et. al. The effect of trans-resveratrol on post-stroke depression via regulation of hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Neuropharmacology.* 2015;97:447–56.
125. Wang S, Sun H, Liu S, Wang T, Guan J, Jia J. Role of hypothalamic cannabinoid receptors in post-stroke depression in rats. *Brain Res Bull.* 2016;121:91–7.
126. Ren W, Gu Y, Zhu L, Wang L, Chang Y, Yan M et. al. The effect of cigarette smoking on vitamin D level and depression in male patients with acute ischemic stroke. *Compr Psychiatry.* 2016;(65):9–14.

127. Gu Y, Luan X, Ren W, Zhu L, He J. Impact of seasons on stroke-related depression, mediated by vitamin D status. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):359.
128. Béjot Y. Vitamin D: a target for improving post-stroke prognosis? *Eur J Neurol*. 2015;22(9):1247–8.
129. Fuying Z, Yingying Y, Shining Z, Kezhong Z, Yanyan S, Xuemei Z et. al. Novel susceptibility genes were found in a targeted sequencing of stroke patients with or without depression in the Chinese Han population. *J Affect Disord*. 2019;(255):1–9.
130. Kim J, Kang H, Kim J, Bae K, Kim S, Kim J, u. a. Associations of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-1 β Levels and Polymorphisms with Post-Stroke Depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017;25(12):1300–8.
131. Zhao Q, Guo Y, Yang D, Meng X. Serotonin Transporter Gene 5-HTTLPR Polymorphism as a Protective Factor Against the Progression of Post-Stroke Depression. *Mol Neurobiol*. 2016;53(3):1699–705.
132. Liang J, Yue Y, Jiang H, Geng D, Wang J, Lu J et. al. Genetic variations in the p11/tPA/BDNF pathway are associated with post stroke depression. *J Affect Disord*. 2018;226:313–25.
133. Li X, Wang J, Xu A, Huang J, Meng L, Huang R et. al. Apolipoprotein E polymorphisms increase the risk of post-stroke depression. *Neural Regen Res*. 2016;11(11):1790–6.
134. Bansal Y, Kuhad A. Mitochondrial Dysfunction in Depression. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(6):610–8.
135. Allen CL, Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *Int J Stroke*. 2009;4(6):461–70.
136. Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, Brusin E, Mononen H, Määttä R et. al. Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke*. 1999;30(9):1875–80.
137. Erler KS, Sullivan V, Mckinnon S, Inzana R. Social Support as a Predictor of Community Participation After Stroke. *Front Neurol*. 2019;10:1013. doi: 10.3389.
138. Broussy S, Saillour-Glenisson F, García-Lorenzo B, Rouanet F, Lesaine E, Maugeais M et. al. Sequelae and Quality of Life in Patients Living at Home 1 Year After a Stroke Managed in Stroke Units. *Front Neurol*. 2019;10:907.
139. Ezema CI, Akusoba PC, Nweke MC, Uchewoke CU, Agono J, Usoro G. Influence of Post-Stroke Depression on Functional Independence in Activities of Daily Living. *Ethiop J Health Sci*. 2019;29(1):841–6.
140. Young CA, Mills RJ, Gibbons C, Thornton EW. Poststroke fatigue: the patient perspective. *Top Stroke Rehabil*. 2013;20(6):478–84.
141. Wang L, Tao Y, Chen Y, Wang H, Zhou H, Fu X. Association of post stroke depression with social factors, insomnia, and neurological status in Chinese elderly population. *Neurol Sci*. 2016;37(8):1305–10.

142. Rosenbaum T, Vadas D, Kalichman L. Sexual function in post-stroke patients: considerations for rehabilitation. *J Sex Med.* 2014;11(1):15–21.
143. Kotila M, Numminen H, Waltimo O, Kaste M. Depression after stroke: results of the FINNSTROKE Study. *Stroke.* 1998;29(2):368–72.
144. Lin FH, Yih DN, Shih FM, Chu CM. Effect of social support and health education on depression scale scores of chronic stroke patients. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(44):e17667.
145. Kimonides S, Cavuoto MG, De Silva L, Kinsella GJ. The role of subjective cognitive complaints and depressive symptoms in social re-integration following stroke: a mediation explanation in a cross-sectional sample. *Top Stroke Rehabil.* 2018;1–7.
146. Jaracz K, Kozubski W. [The role of social support in the quality of life after stroke. A review of selected experimental research]. *Neurol Neurochir Pol.* 2006;40(2):140–50.
147. Visser-Meily A, Post M, van de Port I, van Heugten C, van den Bos T. Psychosocial functioning of spouses in the chronic phase after stroke: improvement or deterioration between 1 and 3 years after stroke?. *Patient Educ Couns.* 2008;73(1):153–8.
148. Kapoor A, Lanctot KL, Bayley M, Herrmann N, Murray BJ, Swartz RH. Screening for Post-Stroke Depression and Cognitive Impairment at Baseline Predicts Long-Term Patient-Centered Outcomes After Stroke. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2019;32(1):40–8.
149. de Weerd L, Rutgers WAF, Groenier KH, van der Meer K. Perceived wellbeing of patients one year post stroke in general practice--recommendations for quality aftercare. *BMC Neurol.* 2011;11:42.
150. De Wit L, Theuns P, Dejaeger E, Devos S, Gantenbein AR, Kerckhofs E et. al. Long-term impact of stroke on patients' health-related quality of life. *Disabil Rehabil.* 2017;39(14):1435–40.
151. Sen A, Bisquera A, Wang Y, McKevitt CJ, Rudd AG, Wolfe CD et. al. Factors, trends, and long-term outcomes for stroke patients returning to work: The South London Stroke Register. *Int J Stroke.* 2019;14(7):696–705.
152. Taylor-Piliae RE, Hepworth JT, Coull BM. Predictors of depressive symptoms among community-dwelling stroke survivors. *J Cardiovasc Nurs.* 2013;28(5):460–7.
153. Kulkantrakorn K, Jirapramukpitak T. A prospective study in one year cumulative incidence of depression after ischemic stroke and Parkinson's disease: a preliminary study. *J Neurol Sci.* 2007;263(1–2):165–8.
154. Volz M, Ladwig S, Werheid K. Gender differences in post-stroke depression: A longitudinal analysis of prevalence, persistence and predictive value of known risk factors. *Neuropsychol Rehabil.* 2019;1–17. doi: 10.1080/09602011.2019.1648301

155. Berg A, Palomäki H, Lehtihalmes M, Lönnqvist J, Kaste M. Poststroke depression: an 18-month follow-up. *Stroke*. 2003;34(1):138–43.
156. Wang Z, Zhu M, Su Z, Guan B, Wang A, Wang Y et. al. Post-stroke depression: different characteristics based on follow-up stage and gender-a cohort perspective study from Mainland China. *Neurol Res*. 2017;39(11):996–1005.
157. Bussche H van den, Berger K, Kemper C, Barzel A, Glaeske G, Koller D. Inzidenz, Rezidiv, Pflegebedürftigkeit und Mortalität von Schlaganfall. *Akt Neurol*. 2010;37(3):131–5.
158. Hadidi N. Interventions for preventing falls in acute and chronic care hospitals: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(9):1776–7.
159. Desmond DW, Remien RH, Moroney JT, Stern Y, Sano M, Williams JBW. Ischemic stroke and depression. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003;9(3):429–39.
160. Ibeneme SC, Nwosu AO, Ibeneme GC, Bakare MO, Fortwengel G, Limaye D. Distribution of symptoms of post-stroke depression in relation to some characteristics of the vulnerable patients in socio-cultural context. *Afr Health Sci*. 2017;17(1):70–8.
161. Wolfe CDA, Crichton SL, Heuschmann PU, McKeivitt CJ, Toschke AM, Grieve AP et. al. Estimates of Outcomes Up to Ten Years after Stroke: Analysis from the Prospective South London Stroke Register. *PLOS Medicine*. 2011;8(5):e1001033.